

致醫療照護專業人員溝通函

中華民國 114 年 05 月

主旨：Xospata® (gilteritinib) 適加坦®膜衣錠的重要安全資訊

醫療照護專業人員您好：

Xospata® (gilteritinib) 適加坦®膜衣錠已於中華民國 109 年 08 月 07 日獲得台灣食品藥物管理署(TFDA)核准上市。Xospata 為蛋白激酶抑制劑(protein kinase inhibitors)的抗腫瘤藥物，適用於治療具有 FLT3 突變的復發性或難治性急性骨髓性白血病(R/R AML)之成年病人(參見仿單之「用法用量」和「藥效學性質」)。

台灣安斯泰來製藥希望告知您關於 Xospata 的重要安全資訊，旨在降低 Xospata 已知之相關風險，確保臨床使用之效益及安全性。懇請撥冗閱讀，並務必向病人說明使用 Xospata 治療可能伴隨的風險。在適當情況下，也應向其照顧者說明。

基於藥品使用之效益與安全，請注意 Xospata 應由具有抗癌治療經驗的醫師開始治療和監督。在使用 Xospata 之前，復發或難治性 AML 病人應使用經過驗證的測試確認 FMS 樣酪氨酸激酶 3(FLT3)突變(內部串聯重複[Internal tandem duplication, ITD]或酪氨酸激酶結構域[Tyrosine kinase domain, TKD])。病人在異體造血幹細胞移植(HSCT)後，可重新開始 Xospata 的治療。

Xospata 的建議起始劑量是 120 mg (40 mg 三錠)，每天一次。開始 Xospata 治療之前、治療第 15 天以及治療期間每個月需評估一次血液化學，包括肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase)。Xospata 治療以連續治療 28 天為一週期，同時應持續到病人在臨床上不再因 Xospata 獲益或出現無法接受的毒性為止。治療反應可能會延遲出現；因此，應考慮以處方劑量持續治療長達 6 個月，以便有時間產生臨床反應。若治療 4 週後沒有出現反應，病人未達到複合完全緩解(CRc)，則當病人可以耐受且臨床上有必要時，可考慮將劑量增加到 200 mg (40 mg 五錠)，每天一次。

Xospata® (Xospata)的警語與注意事項

分化症候群的症狀(Differentiation syndrome)

臨床研究曾有分化症候群的案例。如果懷疑分化症候群，則應開始皮質類固醇治療同時監測血液流動力學，直至症狀消退。開始使用皮質類固醇後，如果嚴重的徵象和/或症狀持續超過 48 小時，則應中斷 Xospata 治療直至症狀和徵象不再嚴重。當徵象和症狀改善至 2^a 級或更小時，以相同劑量恢復 Xospata 治療。症狀消退後，皮質類固醇可逐漸減量，但應至少服用 3 天，以防分化症候群的症狀因過早停止皮質類固醇治療而復發。

a. 1 級為輕度，2 級為中度，3 級為重度，4 級危及生命。

可逆性後腦病變症候群(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)

臨床研究中曾經有接受 Xospata 的病人發生可逆性後腦病變症候群的報告。如果懷疑 PRES，則應通過腦部影像確認，最好是磁振造影(MRI)。建議發生 PRES 的病人停用 Xospata。

QT 間期延長

臨床研究中曾經通報 Xospata 與心室再極化(QT 間期)延長有關的案例。在 Xospata 治療的頭三個月內可觀察到 QT 延長。因此在開始 Xospata 治療之前，第一週期的第 8 天和第 15 天，以及隨後三個月在每月的治療開始之前應進行心電圖(ECG)檢查，後續每三個月進行一次心電圖檢查。有相關心臟病史的病人應小心。低鉀血症或低鎂血症可能會增加 QT 間期延長的風險。因此，應在開始使用 Xospata 之前和治療期間矯正低鉀血症和低鎂血症。

當 QTcF 間期 >500 msec，應中斷 Xospata 治療。當 QTcF 間期恢復到基期的 30 msec 內或≤480 msec 時，以減低的劑量(80 mg 或 120 mg^b)恢復 Xospata 治療。

在 Xospata 治療期間的第一週期第 8 天，ECG 的 QTcF 間期若增加了 > 30 msec，應在第 9 天用心電圖確認。如果已經確認，則考慮將劑量減至 80 mg。

在 QT 延長事件後，重新使用 Xospata 治療的決定應該基於對於利益與風險的仔細權衡。如果因為任何原因中斷治療，重新給予病人 Xospata 相同或減低的劑量時，則應在重新用藥後的第 8 天和第 15 天，以及隨後連續三個月在每個月治療開始之前進行心電圖(ECG)檢查，後續每三個月進行一次心電圖檢查。在臨床試驗中，有 12 位病人的 QTcF > 500 msec。三位病人中斷並重新開始治療，而沒有再發生 QT 延長。

b. 每日劑量可從 120 mg 減至 80 mg 或從 200 mg 減至 120 mg。

胰臟炎

臨床研究中曾經有胰臟炎的報告。在治療期間應評估和監測出現胰臟炎徵象和症狀的病人並應中斷 Xospata 治療直到胰臟炎消退。當胰臟炎的徵象和症狀消退後，可以減低的劑量(80 mg 或 120 mg)恢復 Xospata 治療。

交互作用

與 CYP3A/P-gp 誘導劑(例如但不限於 phenytoin、rifampin 和聖約翰草)併用可能導致 Xospata 暴露量減少而有缺乏療效的風險。因此，Xospata 應避免與強效 CYP3A4/P-gp 誘導劑併用。

同時處方 Xospata 與強效 CYP3A、P-gp 抑制劑和/或乳癌抗藥性蛋白(BCRP)(例如但不限於 voriconazole、itraconazole、posaconazole 和 clarithromycin)的藥品時必須謹慎，因為它們可能增加 Xospata 的暴露量。應考慮其他不會強烈抑制 CYP3A、P-gp 和/或 BCRP 活性的藥物。

Xospata 可能降低以 5HT2B 受體或 sigma 非特異性受體為標靶的藥品的作用(例如 escitalopram、fluoxetine、sertraline)。除非認為對病人照護有其必要，Xospata 應避免與這些產品併用。

當 Xospata 與已知可能會延長 QT 的藥物同時使用時(例如 quinidine、procainamide、ondansetron 等)，應採取預防措施，因為 Xospata 和這些類型的藥物都可能延長 QTc 間期。

Xospata 在體外是一種 P-gp、BCRP 和 OCT1 的抑制劑。因為 Xospata 在治療劑量下可能會抑制這些轉運蛋白。在以 Xospata 與 P-gp (例如 digoxin、dabigatran etexilate)、BCRP (例如 mitoxantrone、rosuvastatin) 和 OCT1 (例如 metformin) 的受質同時給藥時，建議應謹慎。

生育、懷孕和授乳

有生育能力的婦女/男女避孕

建議有生育能力的女性在開始 Xospata 治療之前的 7 天內進行懷孕檢測。並且應在 Xospata 治療期間和治療後 6 個月內使用有效的避孕措施(導致懷孕率低於 1%的方法)。由於目前尚不清楚 Xospata 是否會降低荷爾蒙避孕藥的有效性，使用荷爾蒙避孕藥的婦女應增加一種阻隔性避孕法。此外，建議有生育能力的男性在治療期間和給予最後一個劑量 Xospata 後至少 4 個月使用有效的避孕措施。

懷孕

孕婦服用 Xospata 會對胎兒造成傷害。沒有或僅有有限孕婦使用 Xospata 的數據。懷孕期間以及有生育能力但未使用有效避孕的婦女不建議使用 Xospata。

授乳

目前尚不清楚 Xospata 或其代謝物是否分泌到人類乳汁中。現有的動物數據顯示不能排除母乳餵養兒童的風險。因此建議使用 Xospata 治療期間以及給予最後一個劑量後至少兩個月應停止授乳。

本函並未能完整說明使用 Xospata 的相關風險。隨函附上藥品仿單及用藥指南。若有任何疑問，或欲獲取更詳細的資訊，請撥打(02) 2507-5799 聯絡台灣安斯泰來製藥股份有限公司醫學事務部門。

通報不良事件

在此提醒醫療照護專業人員若發現任何疑似使用 Xospata 有關的不良反應必須主動通報台灣安斯泰來製藥股份有限公司及衛生福利部建置之全國藥物不良反應通報中心。

- 請撥打(02) 2507-5799 或透過 tw-safety@tw.astellas.com 聯絡台灣安斯泰來製藥。
- 請撥打(02) 2396-0100 或透過 <https://adr.fda.gov.tw> 向衛生福利部建置之全國藥物不良反應通報中心通報副作用。

敬祝 醫安

醫學事務部
台灣安斯泰來製藥股份有限公司

用藥指南
適加坦® 膜衣錠 40 毫克
(Gilteritinib fumarate)

開始服用本藥前請詳閱本用藥指南，因為其中包含重要資訊。

- 請保存這張用藥指南。您可能需要重複閱讀。
- 如果您還有其他問題，請諮詢您的醫師、藥師或護理師。
- 本藥是專為您的病情所開立的處方，請勿給他人使用。即使他人病徵與您相同也可能造成傷害。
- 如果您出現任何副作用請告知您的醫師、藥師或護理師；這包括本用藥指南未列出任何可能的副作用。請參見第 4 節——可能的副作用。

本用藥指南內容為何

1. 適加坦是什麼藥物，用途為何
2. 服用適加坦前您需要知道些什麼
3. 如何服用適加坦
4. 可能的副作用
5. 如何儲存適加坦
6. 包裝內容和其他適加坦資訊

1. 適加坦是什麼藥物，用途為何

適加坦是什麼藥物

適加坦屬於一類稱為蛋白激酶抑制劑(protein kinase inhibitors)的癌症藥品，它含有活性物質 gilteritinib。

適加坦的用途為何

適加坦用於治療成人急性骨髓性白血病（AML），此為白血球癌症的一種。當病人的 AML 與 FLT3 基因變異有關，且病人的疾病復發或經先前的治療後沒有好轉時，會使用適加坦。

適加坦如何發揮作用

AML 病人會產生大量異常的白血球。Gilteritinib 會阻斷異常細胞增殖和生長所需的某些酶（激酶）的作用，從而阻止癌症的生長。

2. 服用適加坦前您需要知道些什麼

不可服用適加坦

- 如果您對 gilteritinib fumarate 或本藥其他任何成分過敏（列於第 6 節——包裝內容和其他適加坦資訊）。

警告和注意事項

立即告知您的醫師、藥師或護理師：

- 如果您有下列任何症狀：發燒、呼吸困難、皮疹、頭暈或頭昏眼花、體重快速增加、手臂或腿部腫脹；這些可能是分化症候群的症狀（請參見第 4 節——可能的副作用）。這症狀可能從開始適加坦治療的第一天，直至治療的前 3 個月間的任何時間都有可能發生分化症候群。如果發生這種情況醫師會監測您的情況並且可能會用藥治療，也可能會暫停適加坦治療直至症狀減少。
- 如果您有癲癇發作，或一些快速惡化的症狀如頭痛、警覺性下降、精神紊亂、視力模糊或其他視力問題；這些可能是可逆性後腦病變症候群（PRES）的病徵（請參見第 4 節——可能的副作用）。您的醫師可能會進行測試檢查您是否發生 PRES，如確認您有 PRES 就會停止適加坦治療。

服用適加坦前請告知您的醫師、藥師或護理師：

- 如果您有心律障礙，例如心律不整或者 QT 間期延長的疾病（請參見第 4 節——可能的副作用）。
- 如果您有血中鉀或鎂鹽濃度過低的病史；因為這可能會增加心律異常的風險。
- 如果您出現上腹部和背部劇烈疼痛，噁心和嘔吐；這些可能是胰臟發炎的徵象（胰臟炎）。

適加坦治療期間另外的監測

您的醫師會在適加坦治療前和治療期間定期進行血液檢查，也會在治療前和治療期間定期檢查您的心臟功能。

兒童和青少年

請勿給兒童和 18 歲以下青少年使用適加坦，因為不知道它對這個年齡組是否安全有效。

其他藥物和適加坦

如果您正在服用、最近服用過或可能會服用其他藥物，請告訴您的醫師、藥師或護理師。適加坦可能會影響這些藥物的作用方式，或這些藥物也可能會影響適加坦的作用。

特別要告知您的醫師、藥師或護理師您是否正在服用下列任何藥物：

- 用於治療結核病的藥物，例如 rifampicin；
- 用於治療癲癇的藥物，例如 phenytoin；
- 用於治療黴菌感染的藥物，例如 voriconazole、posaconazole 或 itraconazole；
- 用於治療細菌感染的藥物，例如 erythromycin、clarithromycin 或 azithromycin；
- 用於治療高血壓的藥物，例如 captopril 或 carvedilol；
- 用於治療人類免疫缺乏病毒（HIV）感染的藥物，例如 ritonavir；
- 用於治療憂鬱症的藥物，例如 escitalopram、fluoxetine 或 sertraline；
- 用於治療心臟問題的藥物，例如 digoxin；
- 用於預防血塊的藥物，例如 dabigatran etexilate；

- 可能會延長 QT 間期的藥物：quinidine, procainamide, ondansetron;
- OCT1 及 BCRP 之受質: metformin, mitoxantrone, rosuvastatin
- 聖約翰草（也稱為貫葉連翹），用於治療憂鬱症的草藥。

如果您平常有服用這些藥物其中任何一種，則您的醫師可能會在使用適加坦治療期間更改並處方不同的藥物。

懷孕和哺乳

適加坦可能會傷害您腹中的寶寶，因此請勿在懷孕期間使用。服用適加坦的育齡婦女在適加坦治療期間和停用適加坦後至少 6 個月應採用有效的避孕方法。如果您使用荷爾蒙避孕藥，還必須同時使用保險套或子宮帽等阻隔式避孕方法。對於伴侶為育齡者而需服用適加坦的男士，在適加坦治療期間和停用適加坦後至少 4 個月應採用有效的避孕方法。

不知道適加坦是否會進入母乳且可能傷害您的寶寶，因此在使用適加坦治療期間及停止治療後至少 2 個月請勿哺乳。

如果您懷孕了、認為您可能已懷孕或計畫懷孕，請在服用本藥物前諮詢您的醫師、藥師或護理師。

駕駛和使用機器

服用適加坦後您可能會覺得頭暈。如果發生這種情況請勿駕駛或使用機器。

3. 如何服用適加坦

務必完全遵照醫師或藥師指示服用本藥物。如果不確定，請向您的醫師或藥師確認。

適加坦是經由口服的錠劑。

您的醫師會告訴您適加坦的服用劑量。建議劑量為 120 毫克（3 錠）每天一次。您的醫師可能會決定增加或降低您的劑量、或暫時中斷治療。請持續按照醫師處方的劑量進行治療。

服用適加坦

- 每天約在同一時間服用一次適加坦。
- 用水整粒吞服。
- 請勿破壞或壓碎藥錠。
- 適加坦可空腹服用或與食物併服。
- 請遵照醫師指示的時間持續服用適加坦。

如果適加坦服用過量

如果您服用超出應服用的藥量，請停止服藥並聯繫您的醫師。

如果您忘記服用適加坦

如果您忘記在平常服藥時間服用適加坦，請在當天盡快服用您的平常劑量，並在第二天平常服藥時間服用您的下一個劑量。不可為了彌補忘記的劑量而一次服用雙倍劑量。

如果停止服用適加坦

除非您的醫師要您停止，否則請勿停止服用本藥物。

如果您對本藥物的使用還有其他疑問，請詢問您的醫師。

4. 可能的副作用

如同所有藥物，本藥物可能會引起副作用；然而並非所有人都會發生。

一些可能會出現且也許會很嚴重的副作用：

- 分化症候群。如果您有以下症狀請立即聯繫您的醫師：發燒、呼吸困難、皮疹、頭暈或頭昏眼花、體重快速增加、手臂或腿部腫脹；這些可能是分化症候群的徵象（可能 10 人中至多會出現 1 人）。
- 可逆性後腦病變症候群（PRES）。如果您有癲癇發作或頭痛快速惡化、精神紊亂或其他視力問題請立即聯繫您的醫師。在用適加坦治療的病人中曾有少數 PRES 這種涉及腦部疾病的報告（可能 100 人中至多會出現 1 人）。
- 心律問題（QT 延長）。如果您的心跳有變化，或者感到頭暈、頭昏眼花或昏倒，請立即聯繫您的醫師。適加坦可能會導致一種被稱為 QT 間期延長的心臟問題（可能 10 人中至多會出現 1 人）。

其他可能的副作用

很常見（可能 10 人中會出現 1 人以上）：

- 腹瀉
- 噁心
- 便秘
- 疲勞
- 由於體液滯留而腫脹（水腫）
- 沒有活力，虛弱（乏力）
- 血液檢查結果異常：血液肌酸磷酸激酶（肌肉或心臟功能的指標）、丙氨酸轉氨酶（ALT）、天門冬氨酸轉氨酶（AST）及／或血液鹼性磷酸酶（肝功能指標）升高。
- 四肢疼痛
- 關節痛
- 肌肉疼痛
- 咳嗽
- 呼吸急促（呼吸困難）
- 頭暈
- 血壓低（低血壓）

常見（可能 10 人中至多會出現 1 人）：

- 心臟周圍積水，嚴重時會降低心臟的泵血能力（心包積液）
- 模糊的不適感，感覺不舒服（不適）
- 嚴重危及生命的過敏反應，例如口、舌、面部和喉嚨腫脹，瘙癢，蕁麻疹（anaphylactic reaction）
- 肌肉僵硬
- 尿量減少，腿部腫脹（急性腎損傷的徵象）
- 心臟發炎（心包炎）
- 心臟衰竭

通報副作用

如果您出現任何副作用請告知您的醫師或藥師，這包括本用藥指南未列出的任何可能的副作用；您也可致電 02-2396-0100 全國藥物不良反應通報系統，或 02-2507-5799 向台灣安斯泰來製藥股份有限公司直接通報副作用。通報副作用可幫助提供更多有關本藥物（適加坦）安全性的資訊。

5. 如何儲存適加坦

請將本藥存放在兒童看不見、拿不到的地方。

超過有效期限後請勿使用此藥物，有效期限標明在紙盒和泡殼上。到期日是指該月的最後一天。

存放在原始包裝中以避光。

請勿通過廢水或家戶垃圾丟棄任何藥物。詢問您的藥師如何丟棄您不再使用的藥物；這些措施有助於保護環境。

6. 包裝內容和其他適加坦資訊

適加坦包含什麼

- 有效成分為 gilteritinib fumarate。每粒膜衣錠含有 40 毫克 gilteritinib。
- 其他成分有：D-甘露醇 (D-Mannitol)、羥丙基纖維素 (Hydroxypropylcellulose)、低取代羥丙基纖維素 (Low-Substituted Hydroxypropylcellulose)、硬脂酸鎂 (Magnesium Stearate)、羥丙甲纖維素 (Hypromellose)、滑石 (Talc)、聚乙二醇 (Macrogol)、二氧化鈦 (Titanium Oxide)、黃色氧化鐵 (Yellow Ferric Oxide)。

適加坦的外觀和包裝內容

適加坦膜衣錠 40 毫克是圓形，淺黃色膜衣錠，在同一側壓印公司標誌和「235」。

藥錠是以泡殼包裝的形式提供，有 42 粒膜衣錠（2 片 21 粒膜衣錠泡殼片）或 21 粒膜衣錠（1 片 21 粒膜衣錠泡殼片）兩種包裝。

藥商：台灣阿斯泰來製藥股份有限公司

地址：台北市民生東路三段 10 號 5 樓

電話：02-2507-5799

版本：XSP-PIL 2105-03