

## 致醫療照護專業人員溝通函

中華民國 110 年 11 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(creatinine 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<sup>a</sup> 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<sup>b</sup>)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孩童的風險。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](mailto: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