

Xospata®
適加坦膜衣錠

Gilteritinib

40mg/tablet

專業人員版 | 傅彥巖藥師撰

常見適應症 (藥物於 2018 年 FDA 允許上市)

- 具有 FLT3 突變的急性骨髓性白血病。

US FDA 適應症	試驗設計/適用 病人	試驗結果	用法劑量
Relapsed or refractory AML with FLT3 mutation. Ref: N Engl J Med 2017;377:454-64.	ADMIRAL, phase III RCT. 371 pts. (2:1 gilteritinib vs salvage chemotherapy)	Median f/u: 17.8 months. CR rate: 21.0% vs 10.5%. * mOS: 9.3 vs 5.6 months. * mEFS: 2.8 vs 0.7 months. Discontinuation rate due to TRAE: 11.0%.	1. Gilteritinib 120 mg PO QD, possibly escalated to 200 mg PO QD if not attaining CR. 2. Salvage C/T, such as MEC, FLAG-IDA, low-dose cytarabine, or azacitadine.

- AML: acute myeloid leukemia; C/T: chemotherapy; CR: complete remission. f/u: following-up period; FLAG-IDA: cytarabine, fludarabine, cytarabine, idarubicin, and filgrastim; MEC: mitoxantrone, etoposide; mEFS: median events-free survival; mOS: median overall survival; NCCN: national comprehensive cancer network; OS: overall survival; RCT: randomized controlled trial; TRAEs: treatment-related adverse events.
“*” symbolizes statistically significant.

- 藥師意見：Gilteritinib 為第一項被核准「單獨」使用於 AML 病人之 FLT3 抑制劑，但僅限於復發或對於一線療法抗藥，且具有 FLT3 突變之 AML。針對這類病人，傳統上接受救援性化療的效果有限，僅約 12% 的病人能達到 CR；然而單用 gilteritinib 可達到 21% 的 CR，是非常顯著的差異。目前，gilteritinib 這項適應症被 NCCN 指引列為 category 1 的建議，是救援性化療之前的首選。

作用機轉

標靶藥品。透過抑制癌細胞上的 FLT3，阻止細胞增生訊號的傳遞，進而抑制腫瘤生長。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險（10%-30% 的病人會發生噁心或嘔吐）
- 抑制血球生長程度：貧血（47.2%；3/4 級：40.7%）、血小板減少（22.8%；3/4 級：22.0%）、白血球減少（13.8%；13.0%）

注意事項及常見副作用（以 FLT3 突變的急性骨髓性白血病病人為主）

- 常見副作用為肝指數上升（31%）、肌肉或關節疼痛（38%）、疲累（24%）、便秘（20%）、等。
- 嚴重副作用（3/4 級）則以肝指數上升（10%）、白血球低下合併發燒（17%）為最常見。
- 少見的嚴重副作用為分化症候群（3%）、胰臟炎（4%）、可逆性後腦病變症候群（1%）。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 心臟血管方面副作用：水腫（13%）、QTc 間隔延長（9%）、心衰竭（4%）、心包膜積水（4%）、心包膜炎或心內膜炎（2%）。
 2. 皮膚方面副作用：紅疹（15%；3/4 級：1%）。
 3. 中樞神經方面副作用：神經病變（13%）、嗜睡（11%）、頭痛（11%）、可

逆性後腦病變症候群 (1% , 症狀包括癲癇及意識改變)。

4. 代謝及內分泌方面副作用：高血糖(14.6% ; 3/4 級： 7.6%)、低血鈉 (13.4% ; 3/4 級： 6.5%)、低血磷 (16.7 ; 3/4 級： 8.1%)、低血鈣 (19.1% ; 3/4 級： 4.9%)、低血鉀 (13%)、三酸甘油酯上升 (3/4 級： 1%)。
5. 腸胃道方面副作用：便秘 (20%)、口腔或腸胃道黏膜炎 (12%)、噁心 (15%)、腹痛 (11%)、胰臟炎 (5%)。
6. 血液方面副作用：白血球低下合併發燒(17% ; 3/4 級： 17%)、血球分化症候群 (3% , 症狀包括發燒、咳嗽、呼吸困難、紅疹、四肢水腫等)。
7. 骨骼肌肉方面副作用：肌肉或關節疼痛 (50%)。
8. 呼吸系統副作用：呼吸困難(13% ; 3/4 級： 1%)、咳嗽 (12%, 3/4 級： 1%)。
9. 腎臟方面：肌酸酐上升 (11.8% ; 3/4 級： 1.2%)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能調整：仿單無建議之調整劑量。
 - 輕度 (CLCr : 50-80 mL/min)、中度腎功能不良 (CLCr : 30-50 mL/min)：並不會顯著影響藥品的暴露，無須調整劑量。
 - 嚴重腎功能不全者、血液透析者：仿單無建議之調整劑量 (尚未被研究過)，須謹慎使用。
- 肝功能不全：仿單無建議之調整劑量。
 - 輕度 (Child-Pugh Class A)、中度肝功能不良 (Child-Pugh Class B)：並不會顯著影響藥品的暴露，無須調整劑量。
 - 嚴重肝功能不全者 (Child-Pugh Class C)：仿單無建議之調整劑量 (尚未被研究過)，須謹慎使用。

➤ 依據副作用調整：按照不良反應的嚴重程度進行調整。(見下表)

警告/注意事項與不良反應有關的處理

副作用與表現	處理
血球分化症候群 表現：發燒、咳嗽、 呼吸困難、紅疹、頭 暈、四肢水腫、尿量 減少。	<ul style="list-style-type: none"> ■ 一旦懷疑是分生症候群，應立即給予全身性的類固醇，建議使用等效於 dexamethasone 10 mg IV Q12H 的類固醇；並持續監測血行動力學直到症狀緩解。緩解後緩慢地降低劑量，至少三天以上。若調降劑量過快，症狀可能會復發。 ■ 若給予類固醇後 48 小時內仍無緩解症狀，建議暫停使用 gilteritinib。 ■ 等到症狀回復到第二級以下(包含)，再重新使用藥品。
逆性後腦病變症候 群。 症狀：癲癇、意識狀 態改變。	<ul style="list-style-type: none"> ■ 一旦發生，永久停藥。
QTc 間隔大於 500 msec 以上	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停用藥。 ■ 若 QTc 間隔大於 500 msec 以下，或上升幅度降到 30 msec 以下，則以 80 mg PO QD 重新使用。
第一週期第八天就發 現 QTc 間隔上升幅度 大於 30 msec 以上	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第九天再次進行心電圖的測量。 ■ 若 QTc 間隔的上升為確實，建議劑量調降為 80 mg PO QD。
胰臟炎	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停用藥直到胰臟炎緩解。 ■ 若胰臟炎緩解，以 80 mg PO QD 重新使用。
其他三級以上(包含) 的治療相關副作用	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停用藥直到症狀緩解至一級以下。 ■ 若症狀緩解，以 80 mg PO QD 重新使用。

- 胚胎毒性：在動物實驗中，給予胚胎器官發育期中的動物 gilteritinib，會導致流產以及嬰兒提早死亡。建議接受 gilteritinib 治療的女性，若有受孕可能，需嚴格執行避孕直到停藥後 4 個月。

藥物交互作用

- Gilteritinib 主要經由 CYP3A4 代謝。
- 建議避免與 CYP3A4 強促進劑/強促進劑並用。而與中效的 CYP3A4 促進劑/抑制劑並用，則需調整劑量或頻率，附加監測與選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫已獲得更多詳細資訊。
- 與 BCRPC 或 OATP1B1 的受質並用(如：rosuvastatin)會增加此受質的濃度。建議並用時需調整劑量或頻率，附加監測與選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫已獲得更多詳細資訊。
- 會造成 QTc 間隔延長的藥物可能會增加其風險，並用時須評估風險或考量替代療法。

臨床監測項目

- 根據臨床需要定期監測全血球計數及白血球分類、血小板計數、血紅素。
- 在治療開始之前測量心電圖以作為基準值，追蹤治療過程中是否有心跳異常或 QTc 間隔延長的問題。第一周期的第 8 天及第 15 天各追蹤一次；之後在每兩週期開始前追蹤一次。
- 在治療開始之前(在有生殖能力的女性中)驗證妊娠狀態。

機轉

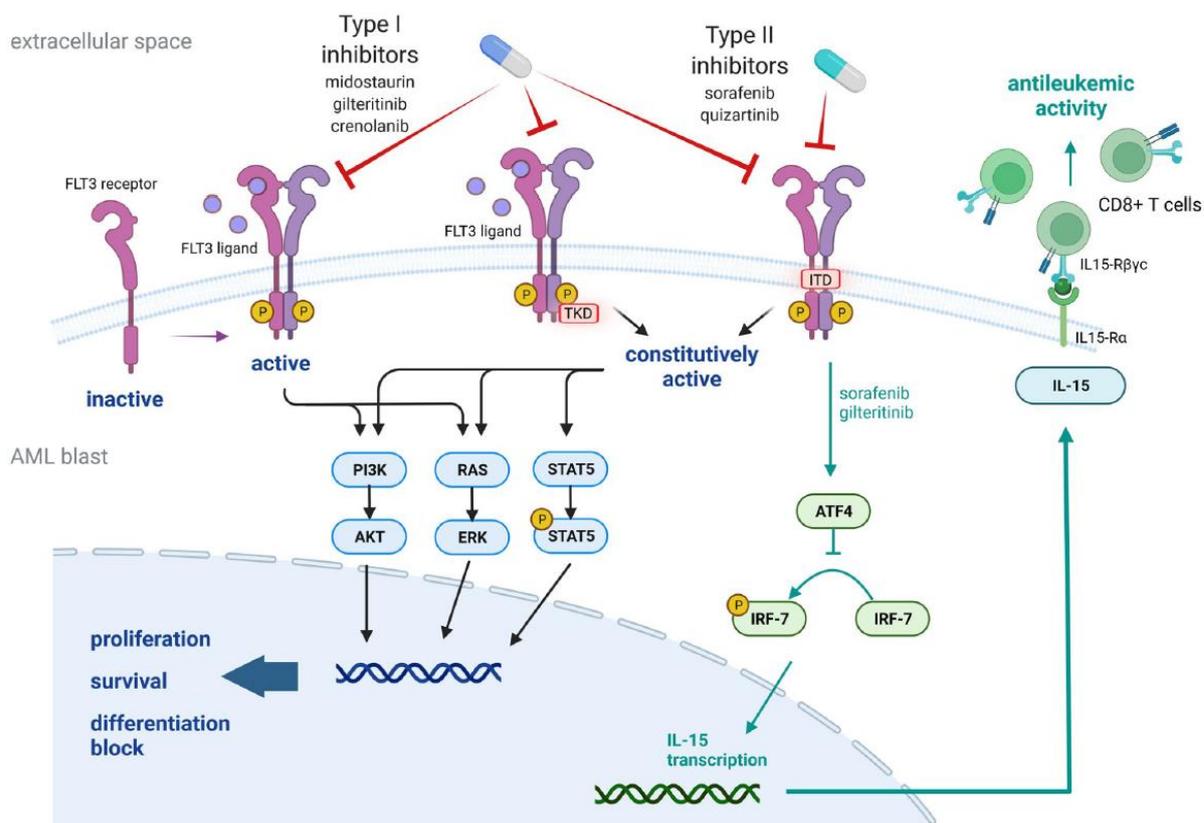


Fig. 1 Mechanism of action of type I and type II FLT3 inhibitors and downstream effects.

International Journal of Hematology volume 116, pages341–350 (2022)

- FLT3 (fms-like tyrosine kinase 3)為 stem cells 或 progenitor cells 上會正常表現的受體，胞內部分則是由 tyrosine kinase 組成，可引導訊息傳遞。與 FLT3 ligand 相接後，會活化數條訊息傳遞路徑，包括 PI3K、RAS-ERK 以及 STAT5 路徑，最後加強該細胞增生與生存的訊號。而 FLT3 也常表現於 AML, ALL 癌細胞上，部分癌細胞甚至有 FLT3 的基因變異，導致能持續性地活化訊息傳遞。
- FLT3 inhibitor 透過與 FLT3 胞內結構結合，抑制其構型變化並阻止訊息傳遞。而根據抗 FLT3 突變的種類分為 Type I 與 Type II。Gilteritinib 是屬於 type I 的類型，對於大多的 ITD (internal tandem duplication)及 TKD (tyrosine kinase domain)兩種位置之突變都有抑制效果；然而 gilteritinib 對於 F691 TKD 突變是沒有有效的。

- Gilteritinib 為 multikinase inhibitor，除了 FLT3 外，也會作用在 leukocyte tyrosine kinase (LTK), nucleophosmin 1-anaplastic lymphoma kinase (ALK), and AXL tyrosine kinase 等標的，然而臨床上尚未有對應這些標的適應症。

References :

1. Product Information. Xospota (gilteritinib) tablet. Astellas Pharma US, Inc. (2018) Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211349s001lbl.pdf.
2. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *The New England journal of medicine*. 2019;381(18):1728-1740. doi:10.1056/NEJMoa1902688.
3. Pollyea DA, Bixby D, Perl A, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(1):16-27. Published 2021 Jan 6.
4. Biavasco F, Zeiser R. FLT3-inhibitor therapy for prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation [published online ahead of print, 2022 Apr 23]. *International journal of hematology*. 2022;10.1007/s12185-022-03352-6. Doi: 10.1007/s12185-022-03352-6.

藥師小叮嚀

1. 請勿對藥錠磨粉、剝半或以任何形式破壞錠劑。
2. 若您有心臟方面的異常，或是離子不平衡的狀況，請告知您的醫師。
3. 此藥有造成血球分化症候群的風險，可能影響到血球，若不經治療可能會有惡化甚至致命的可能。症狀可能在使用藥品的一天後發生或是遲於三個月後才發生。若有下述症狀產生建議立即通知您的醫師，並前往急診就診，醫師會給您治療的藥品如類固醇，並調整您的藥品。大多情況下症狀都能有效的控制下來。相關症狀包括：發燒
4. 、咳嗽、呼吸困難、紅疹、頭暈、感覺頭重腳輕、體重迅速上升、手或腳部水腫、排尿量減少。
5. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
6. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，藥品避免碰觸嬰兒及孕婦。若有生育的考量，停用此藥之後，無論女性需嚴格實行避孕 6 個月以上；而男性則需 4 個月以上。
7. 若有哺乳的需求，需停藥後 2 個月以上才可進行哺乳
8. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
9. 臨床監測：全血球數值、心電圖(建議治療前須做基準值的監測)。