

達伯坦[®] 錠 4.5 毫克、9 毫克、13.5 毫克

PEMAZYRE[®] Tablets
4.5 mg, 9 mg, 13.5 mg

衛部藥輸字第 028063 號
衛部藥輸字第 028064 號
衛部藥輸字第 028065 號

本藥須由醫師處方使用

1. 適應症和使用

適用於成人接受過全身性藥物治療、腫瘤具有 FGFR2 融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性膽管癌〔*參見劑量和給藥（第 2.1 節）*〕。

本適應症係依據客觀整體反應率和反應持續期間加速核准，此適應症仍須執行確證性試驗以證明其臨床效益〔*參見臨床試驗（第 14.1 節）*〕。

2. 劑量和給藥

2.1 病人選擇

選擇具有 FGFR2 融合或重組的局部晚期或轉移性膽管癌病人接受達伯坦治療〔*參見臨床試驗（第 14.1 節）*〕。

2.2 建議劑量

達伯坦的建議劑量為 13.5 毫克，每日口服一次，連續服用 14 天，接著停藥 7 天，整個週期為期 21 天。請繼續接受治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。

達伯坦可與或不與食物併服，請每天大約於同一時間服藥〔*參見臨床藥理學（第 12.3 節）*〕。

請整顆吞服藥錠。請勿壓碎、咀嚼、切開或溶解藥錠。

如果病人錯過一劑達伯坦，超過 4 小時或更久的時間，或出現嘔吐，請直接於下一次用藥時間服藥。

2.3 因不良反應調整劑量

因不良反應而降低建議劑量的相關資訊，請參閱表 1。

劑量降低	建議劑量
第一次	每 21 天週期的前 14 天，每日一次 9 毫克
第二次*	每 21 天週期的前 14 天，每日一次 4.5 毫克
* 如果無法耐受達伯坦每日一次 4.5 毫克，則永久停藥。	

因不良反應而調整建議劑量的相關資訊，請參閱表 2。

不良反應	嚴重性*	達伯坦劑量調整
視網膜色素上皮剝離 (RPED) 〔 <i>參見警告和注意事項（第 5.1 節）</i> 〕	RPED	<ul style="list-style-type: none">如果系列檢查無症狀且穩定，繼續達伯坦治療。 如果系列檢查出現症狀或惡化，暫停達伯坦治療。 <ul style="list-style-type: none">如果後續檢查無症狀且已改善，重新恢復達伯坦治療，並降低劑量。 如果症狀持續或檢查並未改善，根據臨床狀況，考慮永久停用達伯坦治療。
高磷酸鹽血症 〔 <i>參見警告和注意事項（第 5.2 節）</i> 〕	血清磷酸鹽濃度 >7 mg/dL - ≤ 10 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">開始降磷酸鹽療法，並每週監測血清磷酸鹽濃度。 如果開始降磷酸鹽療法 2 週內，血清磷酸鹽濃度未達 <7 mg/dL，則暫停達伯坦治療。 第一次發生高磷酸鹽血症，在血清磷酸鹽濃度 <7 mg/dL 時，請恢復相同劑量的達伯坦治療；後續重複出現高磷酸鹽血症，在恢復治療時，請用較低劑量的達伯坦治療。
	血清磷酸鹽濃度 >10 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">開始降磷酸鹽療法，並每週監測血清磷酸鹽濃度。 如果開始降磷酸鹽療法 1 週內，血清磷酸鹽濃度未達 ≤ 10 mg/dL，則暫停達伯坦治療。 當血清磷酸鹽濃度 <7 mg/dL 時，請重新恢復下一個較低劑量的達伯坦治療。 如果降低 2 次劑量後，仍重複出現血清磷酸鹽濃度 >10 mg/dL，則永久停用達伯坦治療。
其他不良反應	第 3 級	<ul style="list-style-type: none">請暫停達伯坦治療，直到緩解成第 1 級不良反應或回到基準狀態。 如果在 2 週內緩解，請重新恢復下一個較低劑量的達伯坦治療。 如果未在 2 週內緩解，則永久停用達伯坦治療。 降低 2 次劑量後，仍重複出現第 3 級不良反應，則永久停用達伯坦治療。
	第 4 級	<ul style="list-style-type: none">永久停用達伯坦治療。

* 嚴重程度依美國國家癌症機構常見不良事件術語標準 (NCI CTCAE) 版本 4.03 定義。

2.4 併用強效或中度 CYP3A 抑制劑的劑量調整

避免達伯坦與強效或中度 CYP3A 抑制劑併用。如果無法避免併用強效或中度 CYP3A 抑制劑：

- 請將達伯坦劑量從 13.5 毫克降為 9 毫克。
- 請將達伯坦劑量從 9 毫克降為 4.5 毫克。

如果已停止併用強效或中度 CYP3A 抑制劑，請提高達伯坦劑量（在 CYP3A 抑制劑的 3 次血漿半衰期之後）至使用抑制劑之前的劑量〔*參見臨床藥理學（第 12.3 節）*〕。

3. 劑型和劑量

藥錠：

- 4.5 毫克：圓形、白色至米白色的藥錠，一側中央凹刻「I」字樣，另一側則刻有數字「4.5」。
- 9 毫克：橢圓形、白色至米白色的藥錠，一側中央凹刻「I」字樣，另一側則刻有數字「9」。
- 13.5 毫克：圓形、白色至米白色的藥錠，一側中央凹刻「I」字樣，另一側則刻有數字「13.5」。

4. 禁忌症

無。

5. 警告和注意事項

5.1 眼睛毒性

視網膜色素上皮剝離 (RPED)

達伯坦可造成 RPED，進而引起例如視線模糊、飛蚊症或閃光等症狀。達伯坦的臨床試驗並未例行性使用包括干涉光視網膜斷層掃描儀 (OCT) 等來監測無症狀的 RPED。因此，達伯坦引起之無症狀 RPED 的發生率，目前尚不可知。

納入 466 名病人的達伯坦跨臨床試驗顯示，6% 的病人出現 RPED，其中包括 0.6% 的第 3-4 級 RPED。第一次出現 RPED 的中位數時間為 62 天。RPED 導致 1.7% 的病人中斷達伯坦治療，並分別導致 0.4% 的病人調整達伯坦劑量和 0.4% 的病人永久停用達伯坦治療。因 RPED 而需要調整達伯坦劑量的病人中，87.5% 的 RPED 已得到緩解或改善至不良反應第 1 級。

開始達伯坦治療之前，以及開始治療前 6 個月內的每 2 個月，和其後治療期間的每 3 個月，請進行完整眼科檢查（包括 OCT）。如果出現視覺症狀，請緊急轉介病人接受眼科評估，症狀緩解或停止達伯坦治療之前，每 3 週追蹤一次。

請按建議調整劑量或永久停止達伯坦治療〔*參見劑量和給藥（第 2.3 節）*〕。

乾眼症

納入 466 名病人的達伯坦跨臨床試驗顯示，27% 的病人出現乾眼症，其中包括 0.6% 的病人出現第 3-4 級乾眼症。請按需要使用眼用緩和劑治療病人。

5.2 高磷酸鹽血症

磷酸鹽濃度增加為 達伯坦的藥效學作用〔*參見臨床藥理學（第 12.2 節）*〕。包含 466 名病人的達伯坦跨臨床試驗顯示，92% 的病人出現高磷酸鹽血症（實驗室數值高於正常值上限）。出現高磷酸鹽血症的中位數時間為 8 天（範圍為 1-169 天）。接受達伯坦治療的病人中，有 29% 需要進行降磷酸鹽療法。

當血清磷酸鹽濃度 >5.5 mg/dL 時監測高磷酸鹽血症，並開始低磷酸鹽飲食。針對血清磷酸鹽濃度 >7 mg/dL，請根據高磷酸鹽血症的時間長短和嚴重程度，開始降磷酸鹽療法並暫停、降低劑量或永久停用達伯坦〔*參見劑量和給藥（第 2.3 節）*〕。

5.3 胚胎－胎兒毒性

根據動物試驗的結果和其作用機轉，懷孕女性接受達伯坦治療可造成胚胎損傷。懷孕大鼠在胎兒器官形成期間口服達伯坦，當大鼠母體曝露量低於人體於臨床建議劑量 13.5 毫克的曝露量〔*根據曲線下面積 (AUC)*〕即會造成胚胎畸形、胚胎生長遲緩，及胚胎－胎兒死亡。

請告知懷孕女性病人，本品對胚胎有潛在風險。請告知具生育能力的女性病人，在接受達伯坦治療期間以及接受完最後一劑後 1 週內，使用有效的避孕措施；男性病人的女性伴侶若具有生育能力，在接受達伯坦治療期間以及接受完最後一劑後 1 週內，使用有效的避孕措施〔*參見特殊族群的使用（第 8.1、8.3 節）*〕。

6. 不良反應

以下不良反應已於本藥品說明書其他處討論：

- 眼睛毒性〔*參見警告和注意事項（第 5.1 節）*〕。
- 高磷酸鹽血症〔*參見警告和注意事項（第 5.2 節）*〕。

6.1 臨床試驗經驗

由於個別臨床試驗是分別在廣泛不同的條件下執行，因此一種藥物在臨床試驗中觀察到的不良反應發生率不能與另一種藥物在臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，直接做比較，也可能無法反映臨床實務中觀察到的不良反應發生率。。

臨床試驗 FIGHT-202 進行達伯坦的安全性評估，此試驗納入了 146 名先前曾接受過治療，患有局部晚期或轉移性膽管癌的病人〔*參見臨床試驗（第 14.1 節）*〕。這些病人口服 13.5 毫克達伯坦，每日一次，連續服用 14 天，接著停藥 7 天，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。治療期間的中位數為 181 天（範圍：7 至 730 天）。

接受達伯坦治療之病人的年齡中位數為 59 歲（範圍 26-78 歲），其中 58% 為女性，71% 為白人。

45% 接受達伯坦治療的病人發生嚴重不良反應。≥ 2% 接受達伯坦治療的病人出現包括腹痛、發熱、膽管炎、肋膜積水、急性腎損傷、感染性膽管炎、存活不良、高血鈣症、低血鈉症、小腸阻塞和尿道感染等嚴重不良反應。4.1% 的病人出現致命性不良反應，其中包括存活不良、膽管阻塞、膽管炎、敗血症和肋膜積水。

接受治療的病人中，9% 因出現不良反應而永久停用達伯坦。≥ 1% 的病人因出現腸道阻塞和急性腎臟損傷之不良反應，而需永久停用達伯坦。

接受達伯坦治療的病人中，43% 因出現不良反應而中斷治療。≥ 1% 的病人因出現口腔炎、肢端紅腫症候群、關節痛、疲勞、腹痛、麩草醋酸轉胺酶 [AST] 上升、無力、發熱、麩丙酮酸轉胺酶 [ALT] 上升、膽管炎、小腸阻塞、鹼性磷酸酶濃度上升、腹瀉、黃疸、心電圖 QT 波延長、食慾下降、脫水、高血鈣症、高磷酸鹽血症、低磷酸鹽血症、背痛、四肢疼痛、昏厥、急性腎損傷、脫甲症和低血壓等不良反應，而需中斷達伯坦治療。

接受達伯坦治療的病人中，14% 因出現不良反應而降低達伯坦劑量。≥ 1% 的病人因出現口腔炎、關節痛、肢端紅腫症候群、無力和脫甲症等不良反應，而需降低達伯坦劑量。

表 3 總結了 FIGHT-202 中的不良反應。表 4 總結了 FIGHT-202 中的實驗室異常結果。

	達伯坦 ^a 146 名病人	
不良反應	所有等級 ^a (%)	≥ 第 3 級 ^a (%)
代謝和營養疾病		
高磷酸鹽血症 ^b	60	0
食慾下降	33	1.4
低磷酸鹽血症 ^c	23	12
脫水	15	3.4
皮膚和皮下組織疾病		
圓禿	49	0
指甲毒性 ^d	43	2.1
皮膚乾燥	20	0.7
肢端紅腫症候群	15	4.1
腸胃道疾病		
腹瀉	47	2.7
噁心	40	2.1
便秘	35	0.7
口腔炎	35	5
口乾舌燥	34	0
嘔吐	27	1.4
腹痛	23	4.8
一般疾病		
疲勞	42	4.8
周邊水腫	18	0.7
神經系統疾病		
味覺障礙	40	0
頭痛	16	0
眼睛疾病		
乾眼症 ^e	35	0.7
骨骼肌肉和結締組織疾病		
關節痛	25	6
背痛	20	2.7
四肢疼痛	19	2.1
感染性和寄生蟲病		
尿道感染	16	2.7
檢查		
體重下降	16	2.1

^a 僅確認第 3-4 級。

^b 根據 NCI CTCAE 4.03 版分級。

^b 包括高磷酸鹽血症和血磷濃度上升；根據臨床嚴重性分級，並根據 NCI CTCAE 4.03 版分級的「其他檢查，註明」採取醫療介入措施。

^c 包括低磷酸鹽血症和血磷濃度下降。

^d 包括指甲毒性、指甲疾病、指甲變色、指甲萎縮、指甲肥大、指甲出現脊狀線、指甲感染、指甲痛、脆甲症、甲床剝離、脫甲症、甲溝和甲溝炎。

^e 包括乾眼症、角膜炎、淚液分泌增加、眼瞼裂斑和點狀角膜炎。

≤ 10% 的病人出現臨床相關不良反應，包括骨折 (2.1%)。在所有接受達伯坦治療的病人中，1.3% 發生病理性骨折（包括合併或未合併膽管癌的病人 [466 名病人]）。

表 4、相較於基準值，在 FIGHT-202 中接受達伯坦治療病人中，實驗室異常值惡化者（≥ 10%）

實驗室異常值	所有等級 ^b (%)	≥ 第 3 級 (%)
血液學		
血紅素濃度下降	43	6
淋巴球數目下降	36	8
血小板數目下降	28	3.4
白血球數目增加	27	0.7
白血球數目下降	18	1.4
化學		
血磷濃度上升 ^c	94	0
血磷濃度下降	68	38
麩丙酮酸轉胺酶上升	43	4.1
麩草醋酸轉胺酶上升	43	6
血鈣濃度上升	43	4.1
鹼性磷酸酶濃度上升	41	11
肌酸酐濃度上升 ^d	41	1.4
血鈉濃度下降	39	12

血糖濃度上升	36	0.7
白蛋白濃度下降	34	0
尿酸濃度上升	30	10
膽紅素濃度上升	26	6
血鉀濃度下降	26	5
血鈣濃度下降	17	2.7
血鉀濃度上升	12	2.1
血糖濃度下降	11	1.4

^a 計算不良反應發生率的分母，以有病人基準值和至少一次治療後數值為基準，病人數介於 142-146。

^b 按照 NCI CTCAE 4.03 版。

^c 根據 CTCAE 5.0 版。

^d 根據與正常值上限的比較來分級。

肌酸酐濃度上升

在首個為期 21 天的達伯坦給藥週期中，血清肌酸酐濃度上升（平均值上升 0.2 mg/dL），於第 8 天達到穩定狀態，然後在停藥 7 天期間濃度下降。如果觀察到血清肌酸酐濃度持續上升，請考慮監測其他腎功能指標〔*參見臨床藥理學（第 12.3 節）*〕。

7. 藥物交互作用

7.1 其他藥物對達伯坦的影響

強效和中度 CYP3A 誘導劑

達伯坦併用強效或中度 CYP3A 誘導劑，會降低血漿中的達伯坦濃度〔*參見臨床藥理學（第 12.3 節）*〕，可能會降低達伯坦的療效。請避免併用達伯坦與強效或中度 CYP3A 誘導劑。

強效和中度 CYP3A 抑制劑

達伯坦併用強效或中度 CYP3A 抑制劑，會增加血漿中的達伯坦濃度〔*參見臨床藥理學（第 12.3 節）*〕，可能會增加不良反應的發生率和嚴重程度。如果無法避免與強效或中度 CYP3A 抑制劑併用，請降低達伯坦劑量〔*參見劑量和給藥（第 2.2 節）*〕。

8. 特殊族群的使用

8.1 懷孕

風險總括

根據動物試驗的結果和其作用機轉，懷孕女性接受達伯坦治療可造成胚胎損傷或流產〔*參見臨床藥理學（第 12.1 節）*〕。目前尚無懷孕女性接受達伯坦治療的資料。懷孕大鼠在胎兒器官形成期間口服達伯坦，當大鼠母體血漿曝露量低於人體臨床劑量 13.5 毫克之曝露量，即會造成胚胎畸形、胚胎生長遲緩和胚胎－胎兒死亡〔*參見資料*〕。請告知懷孕女性，達伯坦對胚胎具有潛在風險。

在美國總人口經臨床確認的懷孕事件中，發生重大出生缺陷與流產的背景估計風險分別為 2-4% 和 15-20%。

資料

動物資料

在胎兒器官形成期間，懷孕大鼠每日一次口服達伯坦會造成 100% 胚胎死亡，因為當劑量 ≥ 0.3 毫克／公斤即可造成著床後流產（約為臨床劑量 13.5 毫克 AUC 曝露量的 0.6 倍）。每日 0.1 毫克／公斤的劑量，不會影響胎兒存活率；但是，每日一次口服給予 0.1 毫克／公斤達伯坦（約為臨床劑量 13.5 毫克 AUC 曝露量的 0.2 倍），會造成胎兒平均體重下降，增加胎兒骨骼與內臟畸形、重大血管變異，以及骨質減少。

8.2 哺乳

風險總括

目前尚無達伯坦或其代謝物在人類乳汁，或對哺乳兒童或乳汁分泌影響的資料。由於達伯坦 可能對哺乳兒童造成嚴重不良反應，請告知女性在治療期間以及接受完最後一劑後 1 週內勿哺乳。

8.3 具生殖能力的女性和男性

懷孕檢測

開始達伯坦治療之前，請先確認具生殖能力女性病人是否懷孕〔*參見特殊族群的使用（第 8.1 節）*〕。

避孕

懷孕女性接受達伯坦治療，可造成胎兒損害〔*參見特殊族群的使用（第 8.1 節）*〕。

女性

請告知具生殖能力的女性病人，在達伯坦治療期間以及接受完最後一劑後 1 週內，使用有效的避孕措施。

男性

男性病人的女性伴侶若具有生育能力，在達伯坦治療期間以及接受完最後一劑後 1 週內，使用有效的避孕措施。

8.4 兒童

兒童使用達伯坦治療的安全性和療效尚未建立。

動物毒性資料

在針對大鼠和非人類靈長類的 4 或 13 週重複劑量毒理學試驗中，動物在達伯坦曝露量低於臨床劑量 13.5 毫克的人體曝露量時，會出現骨骼和牙齒的毒性，包括多處骨骼出現生長板和軟骨發育不良，大鼠出現牙齒（門齒）異常（完全失去釉質母細胞且伴隨繼發性變化）。停藥 6 週後，這些異常並未出現復原的完整證據，而且在 13 週的試驗中選出現其他牙齒相關異常（齒列不整、門齒白化、斷裂，和剝減／變薄）。

8.5 老人

在 FIGHT-202 中，32% 病人年滿 65 歲或以上，8% 病人年滿 75 歲或以上。這些病人的安全性或療效與年輕病人相比，並無整體性差異。

8.6 腎功能不全

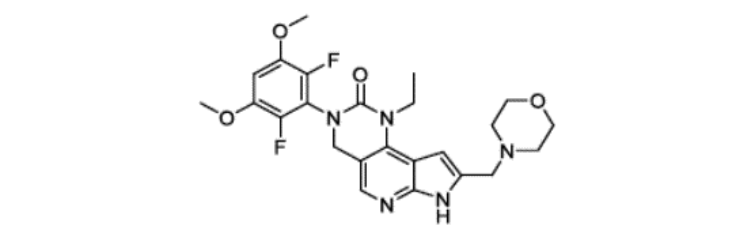
對於患有輕度或中度腎功能不全的病人，建議不必調整劑量（以腎臟疾病的飲食調整方程式 (MDRD) 估計的腎絲球過濾率 (GFR) ≥ 30 至 <90 毫升／分鐘）。重度腎功能不全（GFR <30 毫升／分鐘）病人尚未建立達伯坦的建議劑量〔*參見臨床藥理學（第 12.3 節）*〕。

8.7 肝功能不全

對於患有輕度（總膽紅素 > 正常值上限 (ULN) 至 1.5 倍 ULN 或 AST > ULN）或中度肝功能不全（總膽紅素 >1.5-3 倍 ULN 合併任何 AST 值）的病人，建議不必調整劑量。重度肝功能不全（總膽紅素 >3 倍 ULN 合併任何 AST 值）的病人尚未建立達伯坦的建議劑量〔*參見臨床藥理學（第 12.3 節）*〕。

11. 說明

達伯坦是一種激酶抑制劑，化學名稱爲 3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-8-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-2-one。達伯坦分子式爲 C₂₄H₂₇N₇O₄，分子量爲 487.5 克／莫耳。達伯坦的化學結構如下：



達伯坦是一種白色至米白色，不具吸濕性的固體。達伯坦的溶解度依酸鹼值 (pH) 而定，隨著酸鹼值上升而下降。達伯坦藥錠無膜衣，為口服形式。藥錠有 4.5 毫克、9 毫克和 13.5 毫克三種劑量，內含 pemigatinib 活性成分。非活性成分包括硬脂酸鎂、微晶纖維素和羧甲基澱粉鈉。

12. 臨床藥理學

12.1 作用機轉

達伯坦是一種標的為 FGFR 1、2 和 3 的小分子激酶抑制劑，其半抑制濃度值 (IC₅₀) 低於 2 nM。體外研究顯示，達伯坦在高於 FGFR 1、2 和 3 抑制濃度的約 100 倍時，也會抑制 FGFR 4。達伯坦可抑制 FGFR 1-3 磷酸化及訊號傳遞，進而使帶有 FGFR 擴增與融合的活化型變異、導致 FGFR 訊號持續性活化的癌細胞株的細胞存活度降低。FGFR 訊號持續性活化可支持惡性細胞的增生和存活。在帶有 FGFR 1、FGFR 2 或 FGFR 3 變異，導致 FGFR 訊號持續性活化之人類腫瘤的異種移植小鼠模型中，包括一種源自病人膽管癌，表現致癌性 FGFR2 轉化子 -2 乙型同源基因 (TRA2b) 融合蛋白的異種移植模型，達伯坦能呈現抗腫瘤活性。

12.2 藥效學

心臟電生理學

劑量為最大劑量的 1.5 倍時，達伯坦不會大幅延長 QTc 的平均間段（即 >20 毫秒）。

血清磷酸鹽

達伯坦造成血清磷酸鹽濃度上升為抑制 FGFR 的後果。接受達伯坦治療的病人中可觀察到血清磷酸鹽濃度上升，在每日一次 1 至 20 毫克（建議劑量的 0.07 至 1.5 倍）的範圍間，血清磷酸鹽濃度與達伯坦曝露量相關；達伯坦的曝露量愈高，發生高磷酸血症的風險愈高。

12.3 藥動學

每日口服一次 13.5 毫克的達伯坦，其 AUC_{0-24 小時} 的穩態幾何平均值為 2620 nM·小時（變異係數：54%），最高血中藥物濃度 (C_{max}) 為 236 nM（變異係數：56%）。在每日一次 1 至 20 毫克（建議劑量的 0.07 至 1.5 倍）的範圍間，穩態達伯坦濃度隨劑量增加而成比例上升。每日一次重複給藥可於 4 天內達到穩態。每日一次重複給藥，達伯坦會累積，而累積率中位數為 1.63（範圍 0.63 至 3.28）。

吸收

達到達伯坦峰值血漿濃度的中位數時間 (T_{max}) 為 1.13 (0.50-6.00) 小時。

食物的影響

達伯坦併用高脂和高熱量飲食（約 1000 大卡，其中源自蛋白質 150 大卡、碳水化合物 250 大卡、脂肪 500-600 大卡），對達伯坦藥動學的影響未達有臨床意義。

分佈

口服 13.5 毫克劑量後的擬似分佈體積為 235 升 (60.8%)。體外試驗中，達伯坦濃度範圍在 1 至 10 μM 時，有 90.6% 與人類血漿蛋白質結合。

清除

達伯坦清除半衰期 (t_{1/2}) 的幾何平均時間為 15.4（變異係數：51.6%）小時，而擬似清除率的幾何平均速度 (CL/F) 為 10.6 升／小時（變異係數：54%）。

代謝

在體外，達伯坦主要由 CYP3A4 代謝。在人體碳 [¹⁴C] 質量平衡試驗中，血漿中的主要藥物相關成分為無變化的達伯坦原型藥。

排泄

在口服一劑 11 毫克放射線標記的達伯坦後，82.4% 的劑量由糞便排出（1.4% 為無變化的原型藥），12.6% 的劑量由尿液排出（1% 為無變化的原型藥）。

特殊族群

以不同年齡（21-79 歲）、性別、種族／族裔、體重（39.8-156 公斤）、輕度至中度腎功能不全，或者輕度至中度肝功能不全做為分類，未發現達伯坦全身曝露量具有臨床意義的差異。重度腎功能不全、末期腎病透析，或重度肝功能不全對全身曝露量的影響尚且未知。

藥物交互作用試驗

臨床試驗和模型預測方法

CYP3A 抑制劑對達伯坦的影響：Itraconazole 是一種強效 CYP3A 抑制劑，口服併用 Itraconazole 和一劑 4.5 毫克達伯坦後，讓達伯坦的 C_{max} 增加 17% 和 AUC 增加 88%〔*參見藥物交互作用（第 7.1 節）*〕。

併用中度 CYP3A 抑制劑預測會增加 50-80% 達伯坦的曝露量〔*參見藥物交互作用（第 7.1 節）*〕。

CYP3A 誘導劑對達伯坦的影響：Rifampin 是一種強效 CYP3A 誘導劑，口服併用 Rifampin 和一劑 13.5 毫克達伯坦後，讓達伯坦的 C_{max} 降低 62% 和 AUC 降低 85%〔*參見藥物交互作用（第 7.1 節）*〕。併用中度 CYP3A 誘導劑預測會降低超過 50% 達伯坦的曝露量〔*參見藥物交互作用（第 7.1 節）*〕。

降酸劑對達伯坦的影響：Esomeprazole 是一種氫離子幫浦抑制劑，口服併用 Esomeprazole 和一劑 13.5 毫克達伯坦後，讓達伯坦的 C_{max} 降低 35% 和 AUC 降低 8%；這些差異預期未達臨床意義。Ranitidine 是組織胺 -2 拮抗劑，不會影響達伯坦的曝露量。

其他藥物：當 metformin (OCT2/MATE1 受質) 併用達伯坦時，觀察到血糖值並無臨床顯著差異。

體外試驗

達伯坦對 *CYP* 酵素的影響：達伯坦非 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 的抑制劑或 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4 的誘導劑。

達伯坦作為轉運蛋白的受質：達伯坦是 P-gp 和 BCRP 的受質。P-gp 或 BCRP 抑制劑在臨床相關濃度下，預期不會影響達伯坦的曝露量。

達伯坦對轉運蛋白的影響：達伯坦是 P-gp、OCT2 和 MATE1 的抑制劑。達伯坦可能減少腎小管分泌肌酸酐，進而增加血清肌酸酐濃度；這個現象會出現是因為抑制腎臟轉運蛋白 OCT2 和 MATE1，但並未影響腎絲球功能〔*參見不良反應（第 6.1 節）*〕。

13. 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力受損

尚未進行達伯坦致癌性試驗。

達伯坦在體外細菌逆向突變試驗 (Ames) 中不具有致突變性；在體外染色體畸變試驗以及大鼠活體微核試驗中，不具有致染色體斷裂性。

目前尚未進行達伯坦的生育力試驗。動物試驗中，口服達伯坦未出現任何與劑量相關損及雄性及雌性生殖器官生育力的現象。

14. 臨床試驗

14.1 膽管癌

FIGHT-202 (NCT02924376) 是一項多中心、開放性、單一組別試驗，評估達伯坦對 107 名病人的療效；試驗病人有局部晚期、無法切除或轉移性膽管癌，經至少 1 線治療藥物治療後，疾病發生惡化，並在中央實驗室進行之臨床試驗測定已確定患有 FGFR2 基因融合或非融合重組。符合框內基因融合與其他基因重組者，預期在 FGFR2 基因內含子 17 / 外顯子 18 處會發生斷裂點，而 FGFR2 激酶區會保持完整。

接受達伯坦 21 天週期治療的病人，每日口服一次 13.5 毫克，連續 14 天，接著停藥 7 天。持續服用達伯坦，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。主要療效結果測量方法為整體反應率 (ORR) 和反應時間 (DoR)，是由獨立審查委員會 (IRC) 根據 RECIST 版本 1.1 所判定。

試驗病人的年齡中位數為 56 歲（範圍：26 至 77 歲）；其中 61% 為女性，74% 為白人，而且有 95% 的病人其美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態基準期為 0 分 (42%) 或 1 分 (53%)。98% 的病人患有肝內膽管癌。86% 的病人有 FGFR2 框內基因融合，最常見的 FGFR2 融合為 FGFR2-BICC1 (34%)。14% 的病人有其他 FGFR2 重組，此類基因重組無法可靠地預測是框內融合，包括無可辨識共伴基因的基因重組。所有病人曾接受過至少 1 次前 1 線全身性治療，其中 27% 曾接受過先前 2 線治療藥物，12% 曾接受過先前 3 線或以上的治療藥物。96% 的病人曾接受過含鉑藥物治療，其中 76% 曾接受過 gemcitabine/cisplatin。

療效結果總結於表 5。

反應時間的中位數為 2.7 個月（範圍 0.7-6.9 個月）。

表 5 - FIGHT-202 的療效結果	
療效參數	達伯坦 107 名病人
整體反應率 (95% 信賴區間)	36% (27, 45)
完全反應	2.8%
部分反應	33%
反應時間中位數（個月）（95% 信賴區間） ^a	9.1 (6.0, 14.5)
DoR ≥ 6 個月的病人，人數 (%)	24 (63%)
DoR ≥ 12 個月的病人，人數 (%)	7 (18%)

^a95% 信賴區間 (CI) 係使用 Brookmeyer 和 Crowley 的方法計算而得。

註：資料來自 IRC 依 RECIST 1.1 版判定；完全和部分反應已確認。

16. 供應方式／保存和處理

達伯坦藥錠有以下劑型：

- 4.5 毫克：圓形、白色至米白色的藥錠，一側中央凹刻「I」字樣，另一側則刻有數字「4.5」，14 錠裝於密封之 Aclar/PVC 泡殼膠膜 (Blister Film) 並置於盒中。

- 9 毫克：橢圓形、白色至米白色的藥錠，一側中央凹刻「I」字樣，另一側則刻有數字「9」，14 錠裝於密封之 Aclar/PVC 泡殼膠膜 (Blister Film) 並置於盒中。

- 13.5 毫克：圓形、白色至米白色的藥錠，一側中央凹刻「I」字樣，另一側則刻有數字「13.5」，14 錠裝於密封之 Aclar/PVC 泡殼膠膜 (Blister Film) 並置於盒中。

將達伯坦藥錠儲存於 25°C 以下。

17. 病人諮詢須知

請建議病人閱讀食藥署核准之病人說明書（病人須知）。

眼睛毒性

請勸告病人，達伯坦可能造成包括 RPED 的眼睛毒性，如果出現任何視覺變化，立即通知其醫療人員。另請勸告病人，為了預防或治療乾眼症，應使用人工淚液或替代品、保溼或潤滑眼膠〔*參見警告和注意事項（第 5.1 節）*〕。

高磷酸鹽血症

請告知病人，可能出現磷酸鹽濃度上升，因而需要監測血清磷酸鹽濃度。他們應立即通知其醫療人員任何關於磷酸鹽濃度急性變化的症狀，例如肌肉痠疼、麻木或嘴周刺痛〔*參見警告和注意事項（第 5.1 節）*〕。

指甲疾病

請告知病人，達伯坦可能引起指甲疾病〔*參見不良反應（第 6.1 節）*〕。

胚胎-胎兒毒性

- 請告知女性病人，如果已懷孕或剛懷孕，應告知其醫療人員。告知女性病人有胎兒及流產風險〔*參見警告和注意事項（第 5.3 節），以及特殊族群的使用（第 8.1 節）*〕。

- 請告知具生殖能力的女性病人在接受達伯坦治療期間以及完成最後一劑後 1 週內，使用有效的避孕措施〔*參見特殊族群的使用（第 8.3 節）*〕。

- 請告知男性病人，若其女性伴侶具有生殖能力或已懷孕，在接受達伯坦治療期間以及完成最後一劑後 1 週內，使用有效的避孕措施〔*參見特殊族群的使用（第 8.3 節）*〕。

哺乳

- 請告知病人在治療期間以及完成最後一劑後 1 週內勿哺乳〔*參見特殊族群的使用（第 8.2 節）*〕。

給藥

- 指示病人請勿壓碎、咀嚼、切開或溶解藥錠。

- 指示病人，如果錯過一劑達伯坦已超過 4 小時或更久的時間，或服用一劑後出現嘔吐，請直接於下一次給藥時間服藥。不可服用額外的藥錠來補充錯過的一劑〔*參見劑量和給藥（第 2.2 節）*〕。

藥物交互作用

請告知病人，告知其醫療人員所有的併用藥物、草藥和膳食補充劑。請告知病人，在達伯坦治療期間避免葡萄柚產品〔*參見藥物交互作用（第 7.1 節）*〕。

製造廠：Xcelience, LLC

廠址：4910 Savarese Circle, Tampa, FL 33634, USA

二級包裝廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠

廠址：桃園市中壢區中華路 1 段 838 號

藥商：台灣東洋藥品工業股份有限公司

地址：臺北市南港區園區街 3 之 1 號 3 樓

<p>病人資訊</p> <p>達伯坦[®](pemigatinib) 口服藥錠</p>
<p>什麼是達伯坦？</p> <p>達伯坦是一項處方藥物，用於治療患有膽道癌症（膽管癌），且已散播或無法以手術切除的成人：</p> <ul style="list-style-type: none">已接受過先前治療，並且 腫瘤具有異常「FGFR2」基因的特定類型。 <p>醫療人員將檢查您的癌症是否為異常「FGFR2」基因的特定類型，並確保達伯坦適合您。</p>
<p>目前尚不確定達伯坦對兒童是否安全有效。</p>
<p>在您服用達伯坦之前，請告知醫療人員所有關於您的醫療狀況，包括如果您有以下情況：</p> <ul style="list-style-type: none">有視覺或眼睛問題 有吞嚥藥錠的問題 已懷孕或計畫懷孕。達伯坦可能傷害您未出生的寶貴，或造成您流產。達伯坦治療期間您不應懷孕。 具有生育能力的女性： <ul style="list-style-type: none">在您開始接受達伯坦治療之前，您的醫療人員應進行懷孕檢測。 您在達伯坦治療期間以及接受完最後一劑後 1 週內，應使用有效的避孕措施。請與醫療人員討論適合您的避孕措施。 如果您計畫懷孕或者認為您已懷孕，請立即告訴醫療人員。 男性病人的女性伴侶若具有生育能力： <ul style="list-style-type: none">在達伯坦治療期間以及接受完最後一劑後 1 週內，有性行為時，您應使用有效的避孕措施。 正在哺乳或計畫哺乳。在達伯坦治療期間以及接受完最後一劑後 1 週內，請勿哺乳。 <p>告訴醫療人員有關所有您正在服用的藥物，包括處方藥物和非處方藥物、維生素和草藥產品。</p>
<p>如何服用達伯坦？</p> <ul style="list-style-type: none">請確實遵照醫療人員告訴您的方式，服用達伯坦。 達伯坦將以每 21 天的週期服用。每日服用 1 次達伯坦，持續 14 天，接著停藥 7 天，完成 21 天的治療週期。 每日於大約相同的時間服用 1 次達伯坦。 達伯坦可與或不與餐食一併服用。 整顆吞服藥錠，請勿壓碎、咀嚼、切開或溶解藥錠。 接受達伯坦治療期間，您不應攝取或飲用葡萄柚產品。 如果您出現特定副作用，醫療人員可能改變您的達伯坦劑量，或者可能暫時或永久停止達伯坦治療。 如果您錯過一劑達伯坦，您可以在同一天的 4 小時內補服錯過的劑量。如果已超過 4 小時，請勿補服劑量。請按平時時間，於次日服用您正常劑量的達伯坦。請勿服用超過處方數量的達伯坦來補足錯過的劑量。 如果您在服用達伯坦之後嘔吐，請勿服用另一錠達伯坦。請按平時時間，於次日服用您正常劑量的達伯坦。
<p>達伯坦的可能副作用有哪些？</p> <p>達伯坦可能引起包括以下的嚴重副作用：</p> <ul style="list-style-type: none">眼睛問題。達伯坦常見有特定眼睛問題，這些問題可能很嚴重。眼睛問題包括乾眼症或眼睛發炎、角膜（眼睛前部）發炎、淚液分泌增加，以及視網膜（眼睛內部的一部分）疾病。您將需要至眼科醫師處就診，在開始達伯坦治療之前，進行完整的眼睛檢查。在達伯坦治療期間，前 6 個月每 2 個月檢查一次，之後每 3 個月檢查一次。 <ul style="list-style-type: none">您應使用人工淚液或替代品、保溼或潤滑眼膠，以利預防或治療乾眼症。 如果在達伯坦治療期間您的視覺有任何變化，包括視線模糊、閃光或看見黑點，應立即告訴醫療人員。您可能需要立即至眼科醫師處就診。 您的血液中磷酸鹽濃度高（高磷酸鹽血症）。達伯坦治療常見發生高磷酸鹽血症，高磷酸鹽血症也可能很嚴重。醫療人員將在達伯坦治療期間，檢查您血液中的磷酸鹽濃度。 <ul style="list-style-type: none">醫療人員可能使用改變飲食或降磷酸鹽療法，或者改變、中斷或停止達伯坦治療（如有需要）。 如果您出現肌肉痠疼、麻木或嘴周刺痛，請立即告訴醫療人員。 <p>達伯坦 最常見的副作用包括：</p> <ul style="list-style-type: none">掉髮 腹瀉 指甲從甲床分離或指甲形成不良 感覺疲累 味覺改變 噁心 便秘 口瘡 乾眼症 口乾 食慾下降 嘔吐 關節痛 胃部區域（腹部）疼痛 低磷酸鹽血症 背痛 皮膚乾燥
<p>這些並非達伯坦全部的可能副作用。欲知更多詳情，請詢問您的醫療人員或藥師。請致電您的醫師，以諮詢關於副作用的醫療資訊。</p>
<p>安全與有效使用達伯坦的一般資訊。</p> <p>藥物處方目的有時會超出病人資訊頁上所列的適用目的。請勿使用達伯坦治療藥物處方目的以外疾病。請勿將達伯坦提供給他人，即使他人患有與您相同的疾病。這麼做可能對他人有害。您可以要求醫療人員或藥師提供您更多醫療人員專用的達伯坦資訊。</p>