

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

โซสปาทา 40 มิลลิกรัม

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม 1 เม็ด ประกอบด้วย gilteritinib 40 มิลลิกรัม (as fumarate)

รายการตัวยาไม่สำคัญทั้งหมด ดูหัวข้อ 6.1

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (ยาเม็ด)

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มรูปกลมสีเหลืองอ่อน ด้านหนึ่งมีสัญลักษณ์ของบริษัทและตัวเลข '235' อีกด้านหนึ่งเรียบ

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

Xospata มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (AML) ที่กลับเป็นซ้ำหรือ
ดื้อต่อยา ที่มีการกลายพันธุ์ของไทโรซีนไคเนส 3 ที่เหมือน FMS (FLT3)

เลือกผู้ป่วยจากการทดสอบการกลายพันธุ์ของ FLT3 ที่เป็นบวก

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ขนาดยา

สั่งใช้ยา Xospata เฉพาะแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโลหิตวิทยาและ/หรือมะเร็งโลหิตวิทยา

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำของยา Xospata คือ 120 มิลลิกรัม (ยาเม็ด 40 มิลลิกรัม จำนวน 3 เม็ด) วันละ 1 ครั้ง

การรักษาควรดำเนินต่อไปจนกว่าผู้ป่วยจะไม่ได้รับประโยชน์ทางคลินิกจากยา Xospata อีกต่อไปหรือจนกว่าจะเกิดความเป็นพิษที่ยอมรับไม่ได้ การตอบสนองอาจล่าช้าดังนั้นควรพิจารณาให้การรักษาอย่างต่อเนื่องในขนาดยาที่กำหนดนาน 6 เดือนเพื่อให้เวลาในการตอบสนองทางคลินิก

ในกรณีที่ไม่มี การตอบสนองหลังจากการรักษา 4 สัปดาห์ สามารถปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 200 มิลลิกรัม (ยาเม็ด 40 มิลลิกรัม จำนวน 5 เม็ด) วันละ 1 ครั้ง

อาจเริ่มต้นใช้ยา Xospata ใหม่อีกครั้ง ในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (HSCT)

ตรวจประเมินทางเคมีในเลือด รวมทั้ง creatine phosphokinase ก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วยยา Xospata ในวันที่ 15 ของรอบการให้ยาครั้งที่ 1 และทุกเดือนตลอดระยะเวลาการรักษา

ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) ก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วยยา Xospata ในวันที่ 8 และ 15 ของรอบการให้ยาครั้งที่ 1 และก่อนเริ่มรอบการให้ยาครั้งที่ 2 รอบ ให้ระงับและ/หรือลดขนาดของยา Xospata ในผู้ป่วยที่มี QTcF >500 มิลลิวินาที

หากสงสัยว่าเกิด differentiation syndrome ให้ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แบบออกฤทธิ์ทั่วร่างกายและเริ่มการตรวจติดตามการไหลเวียนของโลหิตจนกว่าอาการจะหายไป หากมีสัญญาณและ/หรืออาการรุนแรงคงอยู่นานกว่า 48 ชั่วโมงหลังจากเริ่มให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ให้ระงับการใช้ยา Xospata จนกว่าสัญญาณและอาการไม่รุนแรงอีกต่อไป การรักษาด้วยยา Xospata สามารถกลับมาใช้ขนาดยาเดิมได้เมื่อสัญญาณและอาการดีขึ้นเข้าสู่ระดับ 2 (ปานกลาง) หรือต่ำกว่า

ให้ระงับการใช้ยา Xospata สำหรับความเป็นพิษระดับ 3 (รุนแรง) อื่นๆ หรือมากกว่าซึ่งพิจารณาว่าเกี่ยวข้องกับการใช้ยา

กลับมาใช้ยาในขนาดยาที่ลดลงเมื่อความเป็นพิษหายไปหรือดีขึ้นเข้าสู่ระดับ 1 (เล็กน้อย)

ให้ระงับการรักษาด้วยยา Xospata หนึ่งสัปดาห์ก่อนการให้ยาปรับสภาพสำหรับการทำ HSCT การรักษาสามารถกลับมาดำเนินต่อไปได้ภายใน 30 วันหลังจากการทำ HSCT หากการปลูกถ่ายสำเร็จ ผู้ป่วยไม่มีภาวะต่อต้านระหว่างผู้ให้และผู้รับแบบเฉียบพลันระดับ ≥ 2 และอยู่ในระยะโรคสงบสมบูรณ์รวม (Composite complete remission, CRc) (ดูหัวข้อ 5.1)

สามารถปรับขนาดยาในแต่ละวันลดลงจาก 120 มิลลิกรัม เป็น 80 มิลลิกรัม หรือจาก 200 มิลลิกรัม เป็น 120 มิลลิกรัม

ควรให้ยา Xospata ในเวลาเดียวกันในแต่ละวัน หากลืมหรือไม่ได้รับประทานยาตามเวลาปกติ ควรให้ยา โดยเร็วที่สุดในวันเดียวกัน และผู้ป่วยควรกลับสู่ตารางการให้ยาตามปกติในวันถัดไป หากอาเจียนหลังการให้ยา ผู้ป่วยไม่ควรรับประทานยาอีกแต่ควรกลับสู่ตารางการให้ยาตามปกติในวันถัดไป

ผู้สูงอายุ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่อายุเท่ากับหรือมากกว่า 65 ปี (ดูหัวข้อ 5.2)

ระดับทำงานบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่ระดับทำงานบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh Class A) หรือปานกลาง (Child-Pugh Class B) ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา Xospata ในผู้ป่วยที่ระดับทำงานบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh Class C) (ดูหัวข้อ 5.2)

ไตทำงานบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง (ดูหัวข้อ 5.2)

ประชากรเด็ก

ไม่มีข้อมูลที่สนับสนุนความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้ยา Xospata ในเด็ก ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา Xospata ในเด็ก

วิธีการใช้ยา

Xospata เป็นยาสำหรับรับประทาน

สามารถรับประทานพร้อมอาหารหรือไม่พร้อมอาหาร ควรกลืนยาทั้งเม็ดด้วยน้ำและไม่ควรหักหรือบดเม็ดยา

4.3 ข้อห้ามใช้

ผู้ที่แพ้ตัวยาสสำคัญหรือตัวยาไม่สำคัญที่แสดงในรายการในหัวข้อ 6.1 มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาแอนาฟิแล็กซิส (ดูหัวข้อ 4.8)

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา

Differentiation Syndrome

Differentiation syndrome เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตและการเปลี่ยนแปลงความจำเพาะของเซลล์มะเร็งที่ ลอยตัวอย่างรวดเร็ว และอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตหรือถึงแก่ชีวิตหากไม่ได้รับการรักษา อาการและผลแสดงทาง คลินิกอื่นๆ ของ differentiation syndrome ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย gilteritinib ได้แก่ มีไข้ หายใจ ลำบาก น้ำในเยื่อหุ้มปอด น้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ ปอดบวม น้ำ ความดันโลหิตต่ำ น้ำหนักเพิ่มอย่างรวดเร็ว บวมที่

อวัยวะส่วนปลาย ผื่นและการทำงานของไตผิดปกติ บางรายมีภาวะ acute febrile neutrophilic dermatosis ร่วมด้วย Differentiation syndrome เกิดขึ้นได้เร็วตั้งแต่ 1 วันและนานถึง 82 วันหลังจาก เริ่มต้นการใช้ยา Xospata และพบว่าไม่มีหรือไม่มีภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดสูงร่วมด้วย

หากสงสัยว่าเกิด differentiation syndrome ให้เริ่มใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และตรวจติดตามการไหลเวียน ของโลหิตจนกระทั่งอาการดีขึ้น ค่อยๆ ลดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงหลังจากอาการหายไป อาการของ differentiation syndrome อาจเกิดขึ้นได้อีกหากหยุดการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เร็วเกินไป หากมีสัญญาณและ/หรืออาการรุนแรงคงอยู่นานกว่า 48 ชั่วโมงหลังจากเริ่มให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ให้ระงับ การใช้ยา Xospata จนกว่าสัญญาณและอาการไม่รุนแรงอีกต่อไป (ดูหัวข้อ 4.2)

กลุ่มอาการเยื่อหุ้มสมองส่วนหลังอักเสบที่กลับเป็นปกติได้

มีรายงานเกี่ยวกับกลุ่มอาการเยื่อหุ้มสมองส่วนหลังอักเสบที่กลับเป็นปกติได้ (PRES) ที่มีอาการแสดงต่างๆ รวมถึงการชักและสภาพจิตที่เปลี่ยนแปลงไป อาการต่างๆ หายไปหลังหยุดการใช้ยา Xospata การวินิจฉัย PRES ต้องได้รับการยืนยันด้วยภาพถ่ายทางสมองโดยเฉพาะอย่างยิ่งภาพถ่ายเอ็มอาร์ (MRI) หยุดใช้ยา Xospata ในผู้ป่วยที่เริ่มแสดงกลุ่มอาการ PRES

QT interval ยาวนานขึ้น

Xospata เกี่ยวข้องกับการเกิด repolarization ของหัวใจห้องกลางยาวนานขึ้น (QT Interval) (ดูหัวข้อ 5.2) ให้ ระงับและ/หรือลดขนาดของยา Xospata ในผู้ป่วยที่มี $QTcF > 500$ มิลลิวินาที (ดูหัวข้อ 4.2 และ 5.1) ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำหรือภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำอาจเพิ่มความเสี่ยงทำให้ QT ยาวนานขึ้น แก้ไข ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำหรือภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำก่อนและระหว่างการรักษาด้วยยา Xospata

ตับอ่อนอักเสบ

มีรายงานเกี่ยวกับตับอ่อนอักเสบ อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานยืนยันถึงความเกี่ยวข้องกับยา Xospata ประเมิน และติดตามผู้ป่วยที่มีสัญญาณและอาการที่บ่งบอกถึงตับอ่อนอักเสบ

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ

ผลของยาอื่นต่อยา Xospata

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา Xospata ร่วมกับยาที่กระตุ้น CYP3A/P-gp ที่มีฤทธิ์แรง (เช่น rifampin, phenytoin, St. John's wort) เนื่องจากสามารถลดระดับของยา Xospata ในพลาสมา (ดูหัวข้อ 5.2)

ควรระมัดระวังการใช้ยา Xospata ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A และ/หรือ P-gp ที่มีฤทธิ์แรง (เช่น voriconazole, itraconazole, posaconazole, clarithromycin, erythromycin, captopril, carvedilol, ritonavir, azithromycin) เนื่องจากสามารถเพิ่มระดับของยา Xospata ในพลาสมา (ดูหัวข้อ 5.2)

ผลของยา Xospata ต่อยาอื่นๆ

จากข้อมูล *in vitro* ยา Xospata อาจลดผลของยาที่มีเป้าหมายที่ตัวรับ 5HT_{2B} หรือตัวรับ sigma ที่ไม่เฉพาะเจาะจง (เช่น escitalopram, fluoxetine, sertraline) หลีกเลี่ยงการใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับยา Xospata เว้นแต่ว่าการใช้ยานี้มีความจำเป็นสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วย (ดูหัวข้อ 5.2)

In vitro ยา Xospata มีฤทธิ์ยับยั้ง P-gp, โปรตีนที่เชื่อมต่อเมเร็งเต้านม (BCRP) และ OCT1 เนื่องจากยา Xospata อาจไปยับยั้งตัวนำส่งยาที่ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา จึงควรให้ความระมัดระวังระหว่างการใช้ยา Xospata ร่วมกับข้อเสของ P-gp (เช่น digoxin, dabigatran etexilate), BCRP (เช่น mitoxantrone, rosuvastatin) และ OCT1 (เช่น metformin) (ดูหัวข้อ 5.2)

4.6 การเจริญพันธุ์ การตั้งครรภ์ การให้นมบุตร

การตั้งครรภ์

ผลจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง gilteritinib สามารถทำอันตรายต่อทารกในครรภ์ ยา Xospata แสดงให้เห็นถึงการยับยั้งการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ การเสียชีวิตของตัวอ่อน-ทารกในครรภ์และกำเนิดทารกวิรูปในการศึกษาพัฒนาการของตัวอ่อน-ทารกในครรภ์ในหนูแรท แนะนำสตรีมีครรภ์ถึงความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์ (ดูหัวข้อ 5.3)

การให้นมบุตร

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการพบยา Xospata ในน้ำนมของมนุษย์ ผลต่อทารกที่ได้รับน้ำนม หรือผลต่อการสร้างน้ำนม จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง gilteritinib และ/หรือสารเมแทบอลิต์ของ gilteritinib กระจายไปยังเนื้อเยื่อของตัวอ่อนหนูแรทผ่านทางน้ำนม ไม่แนะนำให้ให้นมบุตรระหว่างการรักษาด้วยยา Xospata และอย่างน้อย 2 เดือนหลังจากได้รับยาครั้งสุดท้าย (ดูหัวข้อ 5.3)

การเจริญพันธุ์

การทดสอบการมีครรภ์

แนะนำให้ทำการทดสอบการมีครรภ์สำหรับสตรีที่สามารถเจริญพันธุ์ได้ภายใน 7 วันก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วยยา Xospata (ดูหัวข้อ 5.3)

การคุมกำเนิด

แนะนำให้สตรีที่สามารถเจริญพันธุ์ได้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพระหว่างการรักษาด้วยยา Xospata และอย่างน้อย 6 เดือนหลังจากได้รับยาครั้งสุดท้าย (ดูหัวข้อ 5.3)

แนะนำให้บุรุษที่สามารถเจริญพันธุ์ได้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพระหว่างการรักษาด้วยยา Xospata และอย่างน้อย 4 เดือนหลังจากได้รับยาครั้งสุดท้าย

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

ยา Xospata อาจมีผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร มีรายงานอาการเวียนศีรษะในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา Xospata และควรนำมาพิจารณาในการประเมินความสามารถของผู้ป่วยในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

การประเมินความปลอดภัยของ gilteritinib อ้างอิงจากผู้ป่วย AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือต่ออายุ จำนวน 319 ราย (รวมผู้ป่วยจำนวน 246 รายจากการทดลอง ADMIRAL) ซึ่งได้รับ gilteritinib 120 มิลลิกรัม อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง (ดูหัวข้อ 5.1) ในช่วงเวลาของการวิเคราะห์ขั้นสุดท้ายระยะเวลามัธยฐานของการสัมผัสกับ gilteritinib คือ 111 วัน (ช่วง 4 ถึง 1320 วัน)

อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่พบได้บ่อย ($\geq 10\%$) ได้แก่ alanine aminotransferase (ALT) เพิ่มขึ้น aspartate aminotransferase (AST) เพิ่มขึ้น ท้องเสีย อ่อนเพลีย คลื่นไส้ ท้องผูก ไอ บวมที่อวัยวะส่วนปลาย หายใจลำบาก alkaline phosphatase ในเลือดเพิ่มขึ้น เวียนศีรษะ ความดันโลหิตต่ำ ปวดแขนขา ไม่มีแรง creatine phosphokinase ในเลือดเพิ่มขึ้น ปวดข้อ และปวดกล้ามเนื้อ

อาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงส่วนใหญ่ที่ถูกรายงานบ่อย ($\geq 2\%$) ในผู้ป่วย ได้แก่ ไตวายเฉียบพลัน ท้องเสีย ALT เพิ่มขึ้น หายใจลำบาก AST เพิ่มขึ้น ความดันโลหิตต่ำ และ differentiation syndrome

ตารางสรุปอาการไม่พึงประสงค์

จากการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาสังเกตพบอาการไม่พึงประสงค์ดังตารางแสดงด้านล่างซึ่งแบ่งประเภทตามความถี่ ดังนี้: พบบ่อยมาก (very common $\geq 1/10$); พบได้บ่อย (common $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$); พบไม่บ่อย (uncommon $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$); พบได้น้อย (rare $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$); พบน้อยมาก (very rare $< 1/10,000$); ไม่ทราบ (ไม่สามารถประมาณความถี่ที่เกิดจากข้อมูลที่มี) อาการไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่มจะแสดงตามลำดับความถี่ที่ลดลง

ตารางที่ 1: อาการไม่พึงประสงค์ที่ถูกรายงานในผู้ป่วย AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือต่ออายุซึ่งได้รับ Gilteritinib 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับเคมีบำบัดชนิด Salvage (ระดับใดก็ได้)

SOC	Preferred Term	ระดับใดก็ได้					
		Integrated Safety Set		การทดลอง ADMIRAL (2215-CL-0301)			
		Gilteritinib 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง (จำนวน=319 ราย)		Gilteritinib 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง (จำนวน=246 ราย)		เคมีบำบัดชนิด Salvage (จำนวน=109 ราย)	
		%	ความถี่	%	ความถี่	%	ความถี่
ความผิดปกติของหัวใจ	คลื่นไฟฟ้าหัวใจ QT ยาวนานขึ้น	8.8	พบได้บ่อย	6.9	พบได้บ่อย	0	-
	น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจเกิน	4.1	พบได้บ่อย	4.5	พบได้บ่อย	0	-
	เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ	1.6	พบได้บ่อย	2	พบได้บ่อย	0	-
	หัวใจล้มเหลว	1.3	พบได้บ่อย	1.6	พบได้บ่อย	0	-
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	ท้องเสีย	35.1	พบบ่อยมาก	32.9	พบบ่อยมาก	29.4	พบบ่อยมาก
	คลื่นไส้	29.8	พบบ่อยมาก	32.1	พบบ่อยมาก	33	พบบ่อยมาก
	ท้องผูก	28.2	พบบ่อยมาก	30.9	พบบ่อยมาก	14.7	พบบ่อยมาก
ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่หายา	อ่อนเพลีย	30.4	พบบ่อยมาก	28.5	พบบ่อยมาก	12.8	พบบ่อยมาก
	บวมที่อวัยวะส่วนปลาย	24.1	พบบ่อยมาก	24	พบบ่อยมาก	11.9	พบบ่อยมาก
	ไม่มีแรง	13.8	พบบ่อยมาก	15.4	พบบ่อยมาก	9.2	พบได้บ่อย
	ความรู้สึกลมหายใจไม่สบาย	4.4	พบได้บ่อย	4.9	พบได้บ่อย	1.8	พบได้บ่อย
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	ปฏิกิริยาแอนาฟิแล็กซิส	1.3	พบได้บ่อย	1.2	พบได้บ่อย	0	-
Investigations	Alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น	37.6	พบบ่อยมาก	41.9	พบบ่อยมาก	9.2	พบได้บ่อย
	Aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น	37.6	พบบ่อยมาก	40.2	พบบ่อยมาก	11.9	พบบ่อยมาก
	Alkaline phosphatase ในเลือดเพิ่มขึ้น	20.7	พบบ่อยมาก	22.8	พบบ่อยมาก	1.8	พบได้บ่อย
	Creatinine phosphokinase ในเลือดเพิ่มขึ้น	12.5	พบบ่อยมาก	13.4	พบบ่อยมาก	0	-
ความผิดปกติของกระดูก/กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	ปวดแขนขา	14.7	พบบ่อยมาก	14.6	พบบ่อยมาก	7.3	พบได้บ่อย
	ปวดข้อ	12.5	พบบ่อยมาก	11.4	พบบ่อยมาก	5.5	พบได้บ่อย
	ปวดกล้ามเนื้อ	12.5	พบบ่อยมาก	14.2	พบบ่อยมาก	3.7	พบได้บ่อย
	ปวดกระดูก/กล้ามเนื้อ	4.1	พบได้บ่อย	4.5	พบได้บ่อย	1.8	พบได้บ่อย
ความผิดปกติของระบบประสาท	เวียนศีรษะ	20.4	พบบ่อยมาก	19.5	พบบ่อยมาก	1.8	พบได้บ่อย
	กลุ่มอาการเยื่อหุ้มสมองส่วนหลังอักเสบที่กลับเป็นปกติได้	0.6	พบไม่บ่อย	0.4	พบไม่บ่อย	0	-
ความผิดปกติของไตและระบบปัสสาวะ	ไตวายเฉียบพลัน	6.6	พบได้บ่อย	6.5	พบได้บ่อย	3.7	พบได้บ่อย

SOC	Preferred Term	ระดับใดก็ได้					
		Integrated Safety Set		การทดลอง ADMIRAL (2215-CL-0301)			
		Gilteritinib 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง (จำนวน=319 ราย)		Gilteritinib 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง (จำนวน=246 ราย)		เคมีบำบัดชนิด Salvage (จำนวน=109 ราย)	
		%	ความถี่	%	ความถี่	%	ความถี่
ความผิดปกติของระบบ หายใจ หลอดลมและเยื่อ กั้นกลางช่องอก	ไอ	28.2	พบบ่อยมาก	29.3	พบบ่อยมาก	10.1	พบบ่อยมาก
	หายใจลำบาก	24.1	พบบ่อยมาก	23.6	พบบ่อยมาก	6.4	พบได้บ่อย
	Differentiation syndrome	3.4	พบได้บ่อย	3.7	พบได้บ่อย	-	-
ความผิดปกติของหลอดเลือด	ความดันโลหิตต่ำ	17.2	พบบ่อยมาก	17.5	พบบ่อยมาก	7.3	พบได้บ่อย

ตารางที่ 2: อาการไม่พึงประสงค์ที่ถูกรายงานในผู้ป่วย AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อยา ซึ่งได้รับ Gilteritinib 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับเคมีบำบัดชนิด Salvage (\geq ระดับ 3)

SOC	Preferred Term	\geq ระดับ 3					
		Integrated Safety Set		การทดลอง ADMIRAL (2215-CL-0301)			
		Gilteritinib 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง (จำนวน=319 ราย)		Gilteritinib 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง (จำนวน=246 ราย)		เคมีบำบัดชนิด Salvage (จำนวน=109 ราย)	
		%	ความถี่	%	ความถี่	%	ความถี่
ความผิดปกติของหัวใจ	คลื่นไฟฟ้าหัวใจ QT ยาวนานขึ้น	2.5	พบได้บ่อย	1.6	พบได้บ่อย	0	-
	น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจเกิน	0.9	พบไม่บ่อย	1.2	พบได้บ่อย	0	-
	เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ	0	-	0	-	0	-
	หัวใจล้มเหลว	1.3	พบได้บ่อย	1.6	พบได้บ่อย	0	-
ความผิดปกติของระบบ ทางเดินอาหาร	ท้องเสีย	4.1	พบได้บ่อย	3.7	พบได้บ่อย	2.8	พบได้บ่อย
	คลื่นไส้	1.9	พบได้บ่อย	2	พบได้บ่อย	0	-
	ท้องผูก	0.6	พบไม่บ่อย	0.8	พบไม่บ่อย	0	-
ความผิดปกติทั่วไปและ บริเวณที่หย่า	อ่อนเพลีย	3.1	พบได้บ่อย	2.4	พบได้บ่อย	1.8	พบได้บ่อย
	บวมที่อวัยวะส่วนปลาย	0.3	พบไม่บ่อย	0.4	พบไม่บ่อย	0	-
	ไม่มีแรง	2.5	พบได้บ่อย	2.4	พบได้บ่อย	1.8	พบได้บ่อย

SOC	Preferred Term	≥ระดับ 3					
		Integrated Safety Set		การทดลอง ADMIRAL (2215-CL-0301)			
		Gilteritinib 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง (จำนวน=319 ราย)		Gilteritinib 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง (จำนวน=246 ราย)		เคมีบำบัดชนิด Salvage (จำนวน=109 ราย)	
		%	ความถี่	%	ความถี่	%	ความถี่
	ความรู้สึกรู้สึกไม่สบาย	0	-	0	-	0	-
ความผิดปกติของระบบ ภูมิคุ้มกัน	ปฏิกิริยาแอนาฟิแล็กซิส	1.3	พบได้บ่อย	1.2	พบได้บ่อย	0	-
Investigations	Alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น	11.6	พบบ่อยมาก	13.8	พบบ่อยมาก	4.6	พบได้บ่อย
	Aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น	12.5	พบบ่อยมาก	14.6	พบบ่อยมาก	1.8	พบได้บ่อย
	Alkaline phosphatase ในเลือดเพิ่มขึ้น	2.2	พบได้บ่อย	2.8	พบได้บ่อย	0	-
	Creatinine phosphokinase ในเลือด เพิ่มขึ้น	4.7	พบได้บ่อย	5.3	พบได้บ่อย	0	-
ความผิดปกติของกระดูก/ กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อ เกี่ยวพัน	ปวดแขนขา	0.6	พบไม่บ่อย	0.8	พบไม่บ่อย	0.9	พบไม่บ่อย
	ปวดข้อ	1.3	พบได้บ่อย	1.6	พบได้บ่อย	0.9	พบไม่บ่อย
	ปวดกล้ามเนื้อ	0.3	พบไม่บ่อย	0.4	พบไม่บ่อย	0	-
	ปวดกระดูก/กล้ามเนื้อ	0.3	พบไม่บ่อย	0	-	0.9	พบไม่บ่อย
ความผิดปกติของระบบ ประสาท	เวียนศีรษะ	0.3	พบไม่บ่อย	0.4	พบไม่บ่อย	0	-
	กลุ่มอาการเยื่อหุ้มสมองส่วนหลังอักเสบที่ กลับเป็นปกติได้	0.6	พบไม่บ่อย	0.4	พบไม่บ่อย	0	-
ความผิดปกติของไตและ ระบบปัสสาวะ	ไตวายเฉียบพลัน	2.2	พบได้บ่อย	1.2	พบได้บ่อย	1.8	พบได้บ่อย
ความผิดปกติของระบบ หายใจ หลอดลมและเยื่อ กลางช่องอก	ไอ	0.3	พบไม่บ่อย	0.4	พบไม่บ่อย	0	-
	หายใจลำบาก	4.4	พบได้บ่อย	4.1	พบได้บ่อย	2.8	พบได้บ่อย
	Differentiation syndrome	2.2	พบได้บ่อย	2	พบได้บ่อย	-	-
ความผิดปกติของหลอด เลือด	ความดันโลหิตต่ำ	7.2	พบได้บ่อย	7.7	พบได้บ่อย	2.8	พบได้บ่อย

ตารางที่ 3: ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการใหม่หรือเลวลง (> 20%) ที่ตรวจพบ
ในผู้ป่วย AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อยา

	ระดับ	Integrated Safety Set		การทดลอง ADMIRAL (2215-CL-0301)			
		Gilteritinib 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง (จำนวน=319 ราย)		Gilteritinib 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง (จำนวน=246 ราย)		เคมีบำบัดชนิด Salvage (จำนวน=109 ราย)	
		%	ความถี่	%	ความถี่	%	ความถี่
Alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น	Any	82.1	พบบ่อยมาก	83.3	พบบ่อยมาก	47.7	พบบ่อยมาก
	≥3	12.9	พบบ่อยมาก	12.6	พบบ่อยมาก	2.8	พบได้บ่อย
Aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น	Any	80.6	พบบ่อยมาก	81.3	พบบ่อยมาก	38.5	พบบ่อยมาก
	≥3	10.3	พบบ่อยมาก	10.2	พบบ่อยมาก	1.8	พบได้บ่อย
Creatinine phosphokinase ในเลือดเพิ่มขึ้น	Any	53.9	พบบ่อยมาก	51.2	พบบ่อยมาก	0.9	พบไม่บ่อย
	≥3	6.3	พบได้บ่อย	6.5	พบได้บ่อย	0	-
Alkaline phosphatase ในเลือดเพิ่มขึ้น	Any	68.7	พบบ่อยมาก	68.3	พบบ่อยมาก	42.2	พบบ่อยมาก
	≥3	1.6	พบได้บ่อย	1.6	พบได้บ่อย	0	-

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาด ให้หยุดการรักษาด้วยยา Xospata และเริ่มให้การรักษาระดับประคับประคองทั่วไป โดยพิจารณาถึงค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานประมาณ 113 ชั่วโมง

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์

ยา Xospata เป็นโมเลกุลไทโรซีนไคเนส 3 ที่เหมือน FMS (FLT3) ขนาดเล็ก และสารยับยั้งไทโรซีนไคเนส AXL ยา Xospata แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการยับยั้งการส่งสัญญาณและการเจริญเติบโตของตัวรับ FLT3 ในเซลล์ที่แสดง FLT3 จากภายนอก ได้แก่ FLT3-ITD, FLT3-D835Y และ FLT3-ITD- D835Y และเหนี่ยวนำการตายของเซลล์ในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวซึ่งแสดง FLT3-ITD

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

ในผู้ป่วย AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อยา ที่ได้รับยา Xospata 120 มิลลิกรัม การยับยั้งอย่างมาก (>90%) ของ FLT3 phosphorylation เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (ภายใน 24 ชั่วโมงหลังการให้ยาครั้งแรก) และคงอยู่ โดยแสดงคุณลักษณะเฉพาะด้วยการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งพลาสมานอกร่างกาย (PIA)

QT interval ยาวนานขึ้น

การเพิ่มขึ้นที่สัมพันธ์กับความเข้มข้นในการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของ QTcF (Δ QTcF) ถูกสังเกตพบในขนาดของยา Xospata ที่มีช่วงตั้งแต่ 20 ถึง 450 มิลลิกรัม การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยที่คาดการณ์ไว้จากค่าเริ่มต้นของ QTcF ที่ C_{max} ที่สภาวะคงที่เฉลี่ย (282.0 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) ที่ขนาดยา 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง คือ 4.96 มิลลิวินาที โดยมีช่วงความเชื่อมั่น 95% upper 1-sided = 6.20 มิลลิวินาที จากผู้ป่วยจำนวน 317 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา Xospata ที่ 120 มิลลิกรัม ที่มีค่า QTc หลังการตรวจวัดเริ่มต้นในการทดลองทางคลินิก ผู้ป่วยจำนวน 4 ราย (<1.3%) มีประสบการณ์ QTcF > 500 มิลลิวินาที นอกจากนี้ ในทุกขนาดยา 2.3% ของผู้ป่วย AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อยามีช่วง QTcF หลังการตรวจวัดเริ่มต้นสูงสุด > 500 มิลลิวินาที

ประสิทธิผลและความปลอดภัยทางคลินิก

การศึกษา ADMIRAL (2215-CL-0301)

การทดลอง ADMIRAL เป็นการทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม ทำในหลายศูนย์ แบบ open-label ระยะที่ 3 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อยา และมีการกลายพันธุ์ของ FLT3 การกลายพันธุ์ของ FLT3 ถูกระบุโดยการทดสอบวินิจฉัย การทดลองได้เปรียบเทียบความปลอดภัยและประสิทธิผลของการรักษาด้วย gilteritinib (ขนาด 120 วันละครั้ง) กับหนึ่งในเคมีบำบัดชนิด salvage ต่อไปนี้:

- cytarabine 20 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) หรือฉีดเข้าเส้นเลือดดำ (IV) เป็นเวลา 10 วัน (วันที่ 1 ถึง 10)
- azacitidine 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร วันละ 1 ครั้งโดย SC หรือ IV เป็นเวลา 7 วัน (วันที่ 1 ถึง 7)
- mitoxantrone 8 มิลลิกรัม/ตารางเมตร etoposide 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และ cytarabine 1000 มิลลิกรัม/ตารางเมตร วันละ 1 ครั้งโดย IV เป็นเวลา 5 วัน (วันที่ 1 ถึง 5)
- granulocyte colony-stimulating factor 300 ไมโครกรัม/ตารางเมตร วันละ 1 ครั้งโดย SC เป็นเวลา 5 วัน (วันที่ 1 ถึง 5) fludarabine 30 มิลลิกรัม/ตารางเมตร วันละ 1 ครั้งโดย IV เป็นเวลา 5 วัน (วันที่ 2 ถึง 6) cytarabine 2000 มิลลิกรัม/ตารางเมตร วันละ 1 ครั้งโดย IV เป็นเวลา 5 วัน (วันที่ 2 ถึง 6) idarubicin 10 มิลลิกรัม/ตารางเมตร วันละ 1 ครั้งโดย IV เป็นเวลา 3 วัน (วันที่ 2 ถึง 4)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมมีอาการกลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อยาหลังการรักษา AML ด้วยทางเลือกแรก และถูกแบ่งชั้นโดยการตอบสนองต่อการรักษา AML ก่อนหน้า และเคมีบำบัดที่เลือกไว้ล่วงหน้า เช่น ความเข้มข้นสูงหรือต่ำ ในขณะที่การศึกษารวมผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางไซโตเจเนติกที่เกี่ยวข้องกับ AML ต่างๆ ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันกลุ่มโพรมัยอีโคโนซติก (APL) หรือเกี่ยวข้องกับการรักษา AML ถูกคัดออกจากการศึกษา

ในการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 16 รายได้รับการสุ่มแต่ไม่ได้รับการรักษา (1 รายในกลุ่มที่ได้รับ gilteritinib และ 15 รายในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัด) ให้ gilteritinib โดยการรับประทานที่ขนาดยาเริ่มต้น 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง จนกว่าจะเกิดความเป็นพิษที่ไม่สามารถยอมรับได้หรือขาดประโยชน์ทางคลินิก อนุญาตให้ลดขนาดยาเพื่อจัดการอาการไม่พึงประสงค์ และอนุญาตให้เพิ่มขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองที่ขนาดยาเริ่มต้น 120 มิลลิกรัม

ในผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกไว้ล่วงหน้าให้ได้รับเคมีบำบัดชนิด salvage พบว่า 60.5% ถูกสุ่มให้ได้รับความเข้มข้นสูงและ 39.5% ถูกสุ่มให้ได้รับความเข้มข้นต่ำ ให้ MEC และ FLAG-Ida ถึงสองรอบขึ้นอยู่กับการตอบสนองต่อรอบแรก ให้ LoDAC และ azacitidine ต่อเนื่องตามรอบการให้ยาทุก 4 สัปดาห์จนกระทั่งเกิดความไม่เป็นพิษที่ไม่สามารถยอมรับได้หรือขาดประโยชน์ทางคลินิก

ประสิทธิผลของ gilteritinib ได้รับการประเมินในการวิเคราะห์ระหว่างกาลที่วางแผนไว้ล่วงหน้า ผู้ป่วยจำนวน 142 รายที่ได้รับการสุ่มไปยังกลุ่มที่ได้รับ gilteritinib ในการวิเคราะห์ขั้นสุดท้าย อัตราการรอดชีวิต (OS) ได้รับการประเมินในผู้ป่วยจำนวน 371 ราย ได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 2:1 (247 ราย ในกลุ่มที่ได้รับ gilteritinib และ 124 ราย ในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดชนิด salvage)

ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์และลักษณะของโรคเมื่อเริ่มต้นแสดงในตารางด้านล่าง

ตารางที่ 4: การทดลอง ADMIRAL: ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์และลักษณะของโรคเมื่อเริ่มต้นในผู้ป่วย AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อยา

ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์และลักษณะของโรค	Gilteritinib (120 มิลลิกรัม วันละครั้ง) + เคมีบำบัดชนิด Salvage จำนวน=371 ราย
ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์	
อายุ (ปี) ค่ามัธยฐาน (ต่ำสุด, สูงสุด)	62 (19, 85)
กลุ่มอายุ, จำนวน (%)	
<65 ปี	216 (58.2)
≥65 ปี	155 (41.8)
เพศ, จำนวน (%)	

ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์และลักษณะของโรค	Gilteritinib (120 มิลลิกรัม วันละครั้ง) + เคมีบำบัดชนิด Salvage จำนวน=371 ราย
เพศชาย	170 (45.8)
เพศหญิง	201 (54.2)
เชื้อชาติ, จำนวน (%)	
ผิวขาว	220 (59.3)
เอเชีย	102 (27.5)
ผิวดำหรือแอฟริกันอเมริกัน	21 (5.7)
ชาวฮาวายพื้นเมืองหรือชาวเกาะแปซิฟิกอื่นๆ	1 (0.3)
อื่นๆ	6 (1.6)
ไม่ทราบ/หายไป	21 (5.7)
ลักษณะของโรค จำนวน (%)	
ค่า ECOG เริ่มต้น, จำนวน (%)	
0-1	311 (83.8)
≥2	60 (16.2)
AML ที่กลับเป็นซ้ำ, จำนวน (%)	225 (60.6)
AML ที่คือต่อยา, จำนวน (%)	146 (39.4)
สถานะการกลายพันธุ์ของ FLT3, จำนวน (%)^a	
ITD เพียงตัวเดียว	328 (88.4)
TKD เพียงตัวเดียว	31 (8.4)
ITD และ TKD	7 (1.9)
สถานะความเสี่ยงทางไซโตเจเนติก, จำนวน (%)	
ดี	5 (1.3)
ปานกลาง	271 (73)
ไม่ดี	37 (10)
อื่นๆ	58 (15.6)
การตอบสนองต่อการรักษาก่อนหน้า, จำนวน (%)	
กลับเป็นซ้ำภายใน 6 เดือนหลังจาก allogeneic HSCT	48 (12.9)
กลับเป็นซ้ำหลังจาก 6 เดือนหลังจาก allogeneic HSCT	25 (6.7)
คือต่อยาที่ไม่มี HSCT	146 (39.4)

ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์และลักษณะของโรค	Gilteritinib (120 มิลลิกรัม วันละครั้ง) + เคมีบำบัดชนิด Salvage จำนวน=371 ราย
กลับเป็นซ้ำภายใน 6 เดือนหลังจาก CRc และไม่มี HSCT	101 (27.2)
กลับเป็นซ้ำหลังจาก 6 เดือนหลังจาก CRc และไม่มี HSCT	51 (13.7)
การพึงพาการถ่ายเลือดเมื่อเริ่มต้น, จำนวน (%)	197 (80.1)

AML: มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดมีอิลอยด์; FLT3: ไทโรซีนไคนเนสที่เกี่ยวข้องกับ FMS 3; ITD: internal tandem duplication; TKD: D835/1836 การกลายพันธุ์ของโดเมนไคนเนสไทโรซีน; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; CRc: โรคสงบสมบูรณ์รวม (โรคสงบสมบูรณ์ [CR] + โรคสงบสมบูรณ์ที่การพันตัวทางโลหิตวิทยาไม่สมบูรณ์ [CRi] + โรคสงบสมบูรณ์ที่การพันตัวของเกล็ดเลือดไม่สมบูรณ์ [CRp]); HSCT: การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

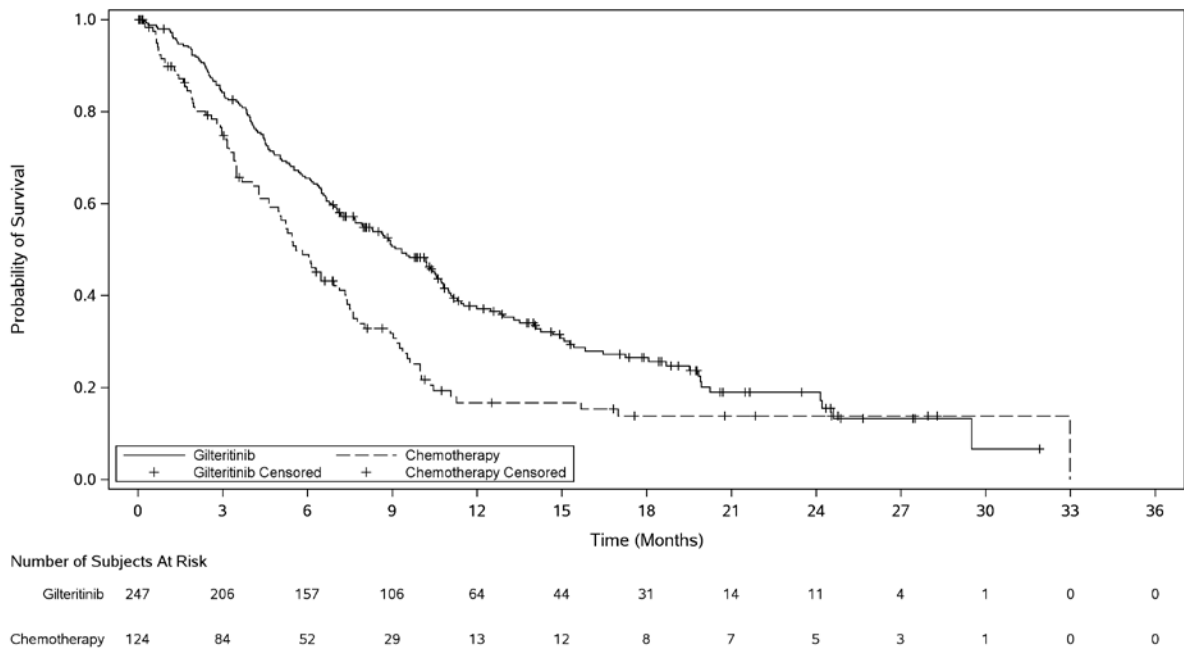
*ผู้ป่วยที่เหลืออีก 5 รายมีผลการตรวจวินิจฉัยเป็นลบ

จุดยุติประสิทธิผลปฐมภูมิสำหรับการวิเคราะห์ขั้นสุดท้ายคืออัตราการรอดชีวิต (OS) ซึ่งวัดจากวันที่ได้รับการสุ่มจนกระทั่งเสียชีวิตด้วยสาเหตุใดๆ ก็ตาม (จำนวนเหตุการณ์ที่วิเคราะห์คือ 261 เหตุการณ์) ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มเข้ากลุ่มที่ได้รับ gilteritinib มีการรอดชีวิตที่ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัด (HR 0.637; ช่วงความเชื่อมั่น 95% 0.490 – 0.830; 1-sided p-value: 0.0004) อัตราการรอดชีวิต (OS) มีอยู่ฐาน เท่ากับ 9.3 เดือนสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ gilteritinib และ 5.6 เดือนสำหรับผู้ที่ได้รับเคมีบำบัด (ตารางที่ 5, รูปที่ 1)

ตารางที่ 5: การทดลอง ADMIRAL อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อยา

	Gilteritinib (จำนวน=247 ราย)	เคมีบำบัด (จำนวน=124 ราย)
การเสียชีวิต, จำนวน (%)	171 (69.2%)	90 (72.6%)
ค่ามัธยฐาน ใน เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%)	9.3 (7.7, 10.7)	5.6 (4.7, 7.3)
Hazard Ratio (ช่วงความเชื่อมั่น 95%)	0.637 (0.490, 0.830)	
p-value (1-sided)	0.0004	
อัตราการรอดชีวิต 1 ปี, % (ช่วงความเชื่อมั่น 95%)	37.1 (30.7, 43.6)	16.7 (9.9, 25)

รูปที่ 1: แผนภาพ Kaplan-Meier ของอัตราการรอดชีวิตในการศึกษา ADMIRAL



การวิเคราะห์ที่แก้ไขแล้วของการรอดชีวิตที่ปลอดเหตุการณ์ (EFS) กำหนดจากความล้มเหลวในการเข้าสู่โรคสงบสมบูรณ์รวม (CRc) ดังที่กำหนดความล้มเหลวให้เป็นเหตุการณ์ในวันที่ได้รับการสุม การกลับเป็นซ้ำ หรือการเสียชีวิตจากสาเหตุใดๆ ก็ตาม รวมถึงเหตุการณ์และการเริ่มต้นให้การรักษาการต้านมะเร็งเม็ดเลือดขาวใหม่ที่รายงานในการติดตามผลระยะยาว พบว่ามีค่า EFS มัชยฐานดีขึ้น ที่ 2.3 เดือนสำหรับ gilteritinib เทียบกับ 0.7 เดือนสำหรับเคมีบำบัดชนิด salvage HR 0.499 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% 0.387, 0.643) และ 1-sided $p < 0.0001$

ประสิทธิภาพได้รับการสนับสนุนโดยอัตราโรคสงบสมบูรณ์ (CR) /โรคสงบสมบูรณ์ที่มีการฟื้นตัวทางโลหิตวิทยาบางส่วน (CRh) ระยะเวลาของ CR/CRh (DOR) และอัตราการเปลี่ยนจากการพึ่งพาการถ่ายเลือดเป็นไม่พึ่งพาการถ่ายเลือด ผลลัพธ์ประสิทธิภาพแสดงในตารางด้านล่าง

ตารางที่ 6: การทดลอง ADMIRAL ผลลัพธ์ประสิทธิภาพในผู้ป่วย AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อยา

	Gilteritinib (120 มิลลิกรัม วันละครั้ง) จำนวน=247 ราย	เคมีบำบัด (จำนวน=124 ราย)
อัตราโรคสงบ		
CR ^a จำนวน/จำนวน (%)	52/247 (21.1)	13/124 (10.5)
ช่วงความเชื่อมั่น 95% ^b	16.1, 26.7	5.7, 17.3
ค่ามัชยฐาน DOR ^c (เดือน)	NR	1.8
ช่วงความเชื่อมั่น 95%	11, NR	NE, NE
CRh ^d จำนวน/จำนวน (%)	32/247 (13)	6/124 (4.8)
ช่วงความเชื่อมั่น 95% ^b	9, 17.8	1.8, 10.2

อัตราโรคสงบ	Gilteritinib (120 มิลลิกรัม วันละครั้ง) จำนวน=247 ราย	เคมีบำบัด (จำนวน=124 ราย)
ค่ามัธยฐาน DOR ^c (เดือน)	4	NE
ช่วงความเชื่อมั่น 95%	2.1, 5.3	NE, NE
CR/CRh จำนวน/จำนวน (%)	84/247 (34)	19/124 (15.3)
ช่วงความเชื่อมั่น 95% ^b	28.1, 40.3	9.5, 22.9
ค่ามัธยฐาน DOR ^c (เดือน)	11	1.8
ช่วงความเชื่อมั่น 95%	4.6, NR	NE, NE

CI: ช่วงความเชื่อมั่น; NR: ไม่ถึง; NE: ไม่สามารถประมาณค่าได้

- CR ถูกกำหนดจากจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ $\geq 1.0 \times 10^9$ /ลิตร, เกล็ดเลือด $\geq 100 \times 10^9$ /ลิตร, ความแตกต่างของไขกระดูกปกติมี blasts ที่ต้องเป็นเซลล์เม็ดเลือดแดง $< 5\%$, ไม่พึ่งพาการถ่ายเกล็ดเลือด และไม่มีหลักฐานของมะเร็งเม็ดเลือดขาวนอกไขกระดูก
- อัตราช่วงความเชื่อมั่น 95% คำนวณโดยใช้วิธีการที่แน่นอนตามการแจกแจงแบบทวินาม
- DOR ถูกกำหนดเป็นเวลานับจากวันที่เกิด CR ครั้งแรกหรือ CRh ครั้งแรก จนถึงวันที่มีรายงานการกลับเป็นซ้ำไม่ว่าจะเป็นประเภทใดๆ ก็ตาม
- CRh ถูกกำหนดจากมี blasts ในไขกระดูก $< 5\%$, จำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์จากการปั่นตัวทางโลหิตวิทยาบางส่วน $\geq 0.5 \times 10^9$ /ลิตร และเกล็ดเลือด $\geq 50 \times 10^9$ /ลิตร, ไม่มีหลักฐานของมะเร็งเม็ดเลือดขาวนอกไขกระดูกและไม่สามารถจัดเป็น CR ได้

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ CR/CRh เวลามัธยฐานในการตอบสนองครั้งแรกคือ 3.7 เดือน (ช่วง: 0.9 ถึง 10.6 เดือน) ในกลุ่มที่ได้รับ gilteritinib และ 1.2 เดือน (ช่วง: 1 ถึง 2.6 เดือน) ในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดชนิด salvage เวลามัธยฐานในการตอบสนองที่ดีที่สุดของ CR/CRh คือ 3.8 เดือน (ช่วง: 0.9 ถึง 16 เดือน) ในกลุ่มที่ได้รับ gilteritinib และ 1.2 เดือน (ช่วง: 1 ถึง 2.6 เดือน) ในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดชนิด salvage ในบรรดาผู้ป่วยจำนวน 197 รายที่ต้องพึ่งพาการถ่ายเซลล์เม็ดเลือดแดง (RBC) และ/หรือเกล็ดเลือดเมื่อเริ่มต้น 68 ราย (34.5%) เปลี่ยนเป็นไม่พึ่งพาการถ่าย RBC และเกล็ดเลือดในช่วง 56 วันหลังการตรวจวัดเมื่อเริ่มต้น สำหรับผู้ป่วยจำนวน 49 รายที่ไม่ต้องพึ่งพาทั้งการถ่าย RBC และเกล็ดเลือดเมื่อเริ่มต้น 29 ราย (59.2%) ยังคงไม่ต้องพึ่งพาการถ่ายเลือดในช่วง 56 วันหลังการตรวจวัดเมื่อเริ่มต้น

การทดลอง CHRYSALIS (2215-CL-0101)

ประสิทธิภาพของ gilteritinib ได้รับการประเมินในการทดลองทางคลินิก แบบเพิ่มขนาดยา ทำในหลายศูนย์ แบบ open-label (การทดลอง CHRYSALIS) ที่ตรวจสอบความปลอดภัย ความทนต่อยา เภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ของการรักษาด้วย gilteritinib ในผู้ป่วย AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อยา และการกลายพันธุ์ของ FLT3 ซึ่งถูกระบุโดยผลลัพธ์ท้องถิ่น

ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์และลักษณะของโรคเมื่อเริ่มต้นแสดงในตารางด้านล่าง

ตารางที่ 7: การทดลอง CHRYSALIS ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์และลักษณะของโรคเมื่อเริ่มต้น
ในผู้ป่วย AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อยา

ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์และลักษณะของโรค	Gilteritinib (120 มิลลิกรัม วันละครั้ง) จำนวน=56 ราย
ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์	
อายุ (ปี) ค่ามัธยฐาน (ต่ำสุด, สูงสุด)	59 (23, 87)
กลุ่มอายุ, จำนวน (%)	
<65 ปี	38 (67.9)
≥65 ปี	18 (32.1)
เพศ, จำนวน (%)	
เพศชาย	26 (46.4)
เพศหญิง	30 (53.6)
เชื้อชาติ, จำนวน (%)	
ผิวขาว	49 (87.5)
ผิวดำหรือแอฟริกันอเมริกัน	3 (5.4)
เอเชีย	1 (1.8)
อื่นๆ	3 (5.4)
ลักษณะของโรค จำนวน (%)	
ค่า ECOG PS, จำนวน (%)	
0-1	41 (73.2)
≥2	15 (26.8)
สถานะการกลายพันธุ์ของ FLT3, จำนวน (%)	
ITD เพียงตัวเดียว	47 (83.9)
TKD เพียงตัวเดียว	6 (10.7)
ITD และ TKD	3 (5.4)
สถานะความเสี่ยงทางไซโตเจเนติก, จำนวน (%)	
ดี	1 (1.8)
ปานกลาง	38 (67.9)
ไม่ดี	7 (12.5)
อื่นๆ	10 (17.9)
ก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดสำหรับ AML, จำนวน (%)	19 (33.9)

ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์และลักษณะของโรค	Gilteritinib (120 มิลลิกรัม วันละครั้ง) จำนวน=56 ราย
การพึงพาการถ่ายเลือดเมื่อเริ่มต้น, จำนวน (%)	52 (92.9)
จำนวนแผนการใช้ยาต้านมะเร็งก่อนหน้า, จำนวน (%)	
1	14 (25)
2	18 (32.1)
≥3	24 (42.9)

AML: มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์; FLT3: ไทโรซีนไคนเนสที่เกี่ยวข้องกับ FMS 3; ITD: internal tandem duplication; TKD: โดเมนไคนเนสไทโรซีน; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status

ประสิทธิผลได้รับการยืนยันบนพื้นฐานของอัตรา CR/CRh ระยะเวลาของ CR/CRh (DOR) และอัตราการเปลี่ยนจากการพึ่งพาการถ่ายเลือดเป็นไม่พึ่งพาการถ่ายเลือด ประสิทธิภาพสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ gilteritinib ที่ขนาดยา 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง แสดงในตารางด้านล่าง

ตารางที่ 8: การทดลอง CHRYSALIS ผลลัพธ์ประสิทธิผลในผู้ป่วย AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อยา

อัตราโรคสงบ	Gilteritinib (120 มิลลิกรัม วันละครั้ง) จำนวน=56 ราย
CR ^a จำนวน/จำนวน (%)	7/56 (12.5)
ช่วงความเชื่อมั่น 95% ^b	5.2, 24.1
ค่ามัธยฐาน DOR ^c (เดือน)	NR
ช่วงความเชื่อมั่น 95% ^e	2.8, NE
CRh ^d จำนวน/จำนวน (%)	6/56 (10.7)
ช่วงความเชื่อมั่น 95% ^b	4, 21.9
ค่ามัธยฐาน DOR ^c (เดือน)	2.1
ช่วงความเชื่อมั่น 95% ^e	0.6, 2.8
CR/CRh จำนวน/จำนวน (%)	13/56 (23.2)
ช่วงความเชื่อมั่น 95% ^b	13, 36.4
ค่ามัธยฐาน DOR ^c (เดือน)	10.1
ช่วงความเชื่อมั่น 95% ^e	1.8, NE

CI: ช่วงความเชื่อมั่น; NE: ไม่สามารถประมาณค่าได้; NR: ไม่มี

- CR ถูกกำหนดจากจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ $\geq 1.0 \times 10^9$ /ลิตร, เกล็ดเลือด $\geq 100 \times 10^9$ /ลิตร, ความแตกต่างของไขกระดูกปกติมี blasts ที่ต้องเป็นเซลล์เม็ดเลือดแดง $< 5\%$, ไม่พึ่งพาการถ่ายเกล็ดเลือด และไม่มีหลักฐานของมะเร็งเม็ดเลือดขาวนอกไขกระดูก
- อัตราช่วงความเชื่อมั่น 95% คำนวณโดยใช้วิธีการที่แน่นอนตามการแจกแจงแบบทวินาม
- DOR ถูกกำหนดเป็นเวลานับจากวันที่เกิด CR ครั้งแรกหรือ CRh ครั้งแรก จนถึงวันที่มีรายงานการกลับเป็นซ้ำไม่ว่าจะเป็นประเภทใดๆ ก็ตาม
- CRh ถูกกำหนดจากมี blasts ในไขกระดูก $< 5\%$, จำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์จากการปั่นตัวทางโลหิตวิทยาบางส่วน $\geq 0.5 \times 10^9$ /ลิตร และเกล็ดเลือด $\geq 50 \times 10^9$ /ลิตร, ไม่มีหลักฐานของมะเร็งเม็ดเลือดขาวนอกไขกระดูกและไม่สามารถจัดเป็น CR ได้
- คำนวณโดยใช้ Kaplan-Meier estimates

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ CR/CRh เวลามีมาตรฐานในการตอบสนองครั้งแรกของ CR/CRh คือ 1.9 เดือน (ช่วง: 1 ถึง 9.2 เดือน) และเวลามีมาตรฐานในการตอบสนองที่ดีที่สุดของ CR/CRh คือ 2.1 เดือน (ช่วง: 1 ถึง 12 เดือน)

ในบรรดาผู้ป่วยจำนวน 52 รายที่ต้องพึ่งพาการถ่ายเซลล์เม็ดเลือดแดง (RBC) และ/หรือเกล็ดเลือดเมื่อเริ่มต้น 11 ราย (21.2%) เปลี่ยนเป็นไม่พึ่งพาการถ่าย RBC และเกล็ดเลือดในช่วง 56 วันหลังการตรวจวัดเมื่อเริ่มต้น ผู้ป่วยจำนวน 4 รายที่ไม่ต้องพึ่งพาทั้งการถ่าย RBC และเกล็ดเลือดเมื่อเริ่มต้น 3 ราย (75.0%) ยังคงไม่ต้องพึ่งพาการถ่ายเลือดในช่วง 56 วันหลังการตรวจวัดเมื่อเริ่มต้น

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา

หลังการให้สูตรยาเม็ดโดยการรับประทาน พบความเข้มข้นสูงสุดของยา Xospata ที่ค่า t_{max} มีมาตรฐานประมาณระหว่าง 4 และ 6 ชั่วโมงในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือต่ออายุ ยา Xospata มีการดูดซึมแบบ first-order ด้วยอัตราการดูดซึมโดยประมาณ (k_a) เท่ากับ 0.43 ชั่วโมง⁻¹ และมีเวลาล่าช้าเท่ากับ 0.34 ชั่วโมงตามแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากร (PK) ความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) มีมาตรฐานที่สถานะคงที่ คือ 282.0 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (CV% = 50.8) และพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นในพลาสมา ระหว่างช่วงการให้ยา 24 ชั่วโมง (AUC_{0-24}) คือ 6180 นาโนกรัม-ชั่วโมง/มิลลิลิตร (CV% = 46.4) หลังการให้ยา Xospata 120 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เข้าสู่ระดับยาในพลาสมาที่สถานะคงที่ภายใน 15 วันของการให้ยา วันละ 1 ครั้งโดยมีการสะสมประมาณ 10 เท่า

ผลของอาหาร

ในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี C_{max} และ AUC ของยา Xospata ลดลงประมาณ 26% และน้อยกว่า 10% ตามลำดับเมื่อให้ยา Xospata ขนาด 40 มก. เพียงครั้งเดียวร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูงเมื่อเทียบกับระดับของยา Xospata ในภาวะอดอาหาร t_{max} มีมาตรฐานล่าช้า 2 ชั่วโมง เมื่อให้ยา Xospata กับอาหารที่มีไขมันสูง ยา Xospata สามารถรับประทานพร้อมอาหารหรือไม่พร้อมอาหาร

การกระจายยา

ประมาณในกลุ่มประชากรของปริมาตรการกระจายส่วนกลางและส่วนปลายคือ 1092 ลิตร และ 1100 ลิตร ตามลำดับ ข้อมูลเหล่านี้บ่งชี้ว่ายา Xospata กระจายอย่างกว้างขวางนอกพลาสมา ซึ่งอาจบ่งบอกถึงการกระจายสู่เนื้อเยื่ออย่างกว้างขวาง *In vivo* การจับโปรตีนในพลาสมาในร่างกายของมนุษย์อยู่ที่ประมาณ 90% และยา Xospata ส่วนใหญ่จับกับอัลบูมิน

การเปลี่ยนแปลงยาทางชีวภาพ

จากข้อมูล *in vitro* ยา Xospata ส่วนใหญ่ถูกเมแทบอลิซึมผ่าน CYP3A4 เมแทบอลิซึมหลักในมนุษย์ ได้แก่ M17 (เกิดขึ้นจาก N-dealkylation และ oxidation) M16 และ M10 (ทั้งคู่เกิดขึ้นจาก N dealkylation) และถูกพบในสัตว์ทดลอง ไม่มีเมแทบอลิซึมทั้ง 3 เหล่านี้เกิน 10% ของระดับยารวมเริ่มต้น

การกำจัดยา

หลังจากให้ยา [¹⁴C]-Xospata เพียงครั้งเดียว ยา Xospata จะถูกขับออกทางอุจจาระเป็นหลัก โดย 64.5% ของขนาดยาที่ได้รับทั้งหมดถูกพบในอุจจาระ การขับออกทางไตเป็นวิถีทางการกำจัดยาโดยคิดเป็น 16.4% ของขนาดยาทั้งหมดที่ถูกพบในปัสสาวะอยู่ในรูปยาที่ไม่เปลี่ยนแปลงและเมแทบอลิซึม ความเข้มข้นของยา Xospata ในพลาสมาลดลงในลักษณะทวีคูณโดยมีค่าครึ่งชีวิตโดยประมาณเฉลี่ยในกลุ่มประชากร เท่ากับ 113 ชั่วโมง ค่าการกำจัดยาปรากฏโดยประมาณ (CL/F) ตามแบบจำลอง PK ในกลุ่มประชากรคือ 14.85 ลิตร/ชั่วโมง

ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (Linearity)

ยา Xospata แสดงเภสัชจลนศาสตร์เชิงเส้นตรงเป็นสัดส่วนกับขนาดยาในผู้ป่วย AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อยาที่ขนาดยาตั้งแต่ 20 มิลลิกรัม ถึง 450 มิลลิกรัม ให้ยาวันละ 1 ครั้ง

ประชากรพิเศษ

ไม่พบผลที่มีความหมายทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา Xospata สำหรับตัวแปรต่อไปนี้: อายุ (20 ปี ถึง 90 ปี) เชื้อชาติ (คอเคเซียน ผิวดำ เอเชียหรืออื่นๆ), ตับทำงานบกพร่องเล็กน้อย [กำหนดจากบิลิรูบินรวม \leq ชีดจำกัดบนของภาวะปกติ (ULN) และ aspartate transaminase (AST) $>$ ULN หรือบิลิรูบินรวม 1 ถึง 1.5 เท่าของ ULN และ AST ใดๆ] เพศ น้ำหนักตัว (36 กิโลกรัม ถึง 157 กิโลกรัม) และพื้นที่ผิวกาย (1.29 ถึง 2.96 ตารางเมตร)

ตับทำงานบกพร่อง

ผลของตับทำงานบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา Xospata ได้รับการศึกษาในอาสาสมัครที่ตับทำงานบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh Class A) และปานกลาง (Child-Pugh Class B) ผลลัพธ์บ่งบอกระดับของยา

Xospata ที่ไม่ถูกจับ ในอาสาสมัครที่ดับทำงานบกพร่องเล็กน้อยหรือปานกลางนั้นเทียบได้กับอาสาสมัครที่ดับทำงานเป็นปกติ ยา Xospata ไม่ได้ได้รับการศึกษาในผู้ป่วยที่ดับทำงานบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh Class C)

ในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ AML ที่ดับทำงานบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh Class A) หรือปานกลาง (Child-Pugh Class B) ระดับของยา Xospata ที่ไม่ถูกจับนั้นเทียบได้กับที่พบในอาสาสมัครที่ดับทำงานเป็นปกติ ผลของดับทำงานบกพร่องเล็กน้อยต่อระดับของยา Xospata ยังได้รับการประเมินโดยใช้แบบจำลอง PK ในกลุ่มประชากรและผลที่ได้แสดงให้เห็นความแตกต่างเพียงเล็กน้อยต่อระดับของยา Xospata ที่สภาวะคงที่ที่ได้ทำนายไว้ล่วงหน้าเมื่อเทียบกับผู้ป่วย AML ทั่วไปที่กลับเป็นซ้ำหรือคือต่อยาที่ดับทำงานเป็นปกติ ข้อมูลเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าการปรับขนาดยา Xospata ไม่จำเป็นในผู้ป่วยที่ดับทำงานบกพร่องเล็กน้อยหรือปานกลาง ยา Xospata ไม่ได้ได้รับการศึกษาในผู้ป่วยที่ดับทำงานบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh Class C)

ไตทำงานบกพร่อง

การประเมินทางคลินิกของผลของการทำงานของไตต่อระดับของยา Xospata ไม่ได้ดำเนินการ อ้างจากข้อมูลที่ไม่ใช่ทางคลินิกและข้อมูลทางคลินิกระบุว่า การขับออกทางไตเป็นเส้นทางการกำจัดยาเอง แม้ว่าแบบจำลอง PK ในกลุ่มประชากรจะรวม creatinine ในซีรัม ซึ่งเป็นเครื่องหมายชี้วัดการทำงานของไตเป็นตัวแปรร่วมที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผลกระทบต่อระดับของยา Xospata น้อยกว่า 2 เท่าและไม่ถือว่ามีความหมายทางคลินิก ดังนั้นจึงไม่คาดว่าจะการทำงานของไตบกพร่องจะส่งผลกระทบต่อระดับของยา Xospata ซึ่งบ่งชี้ว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

การศึกษาปฏิกริยาระหว่างยา

ผลของยาอื่นต่อ gilteritinib

ยาที่กระตุ้น CYP3A/P-gp

ระดับของ gilteritinib ลดลงประมาณ 70% เมื่อใช้ร่วมกับยาที่กระตุ้น CYP3A/P-gp ที่มีฤทธิ์แรง (rifampicin) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันกับยาที่กระตุ้น CYP3A/P-gp ที่มีฤทธิ์แรง ในระหว่างการรักษาด้วย gilteritinib

ยาที่ยับยั้ง CYP3A และ/หรือ P-gp

ระดับของ gilteritinib เพิ่มขึ้นประมาณ 2.2 เท่าเมื่อให้ gilteritinib ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A และ P-gp ที่มีฤทธิ์แรง (itraconazole) ในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีและเพิ่มขึ้นประมาณ 1.5 เท่าในผู้ป่วย AML ที่กลับเป็นซ้ำหรือคือต่อยา ควรแนะนำให้ใช้ยาด้วยความระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A และ P-gp ที่มีฤทธิ์แรง ระหว่างการรักษาด้วย gilteritinib เนื่องจากยาเหล่านี้สามารถเพิ่มระดับของ gilteritinib ในพลาสมา

การทดลอง *in vitro* แสดงให้เห็นว่า gilteritinib เป็นซับสเตรตของ BCRP

ผลของ gilteritinib ต่อยาอื่นๆ

จากข้อมูล *in vitro* gilteritinib อาจลดผลของยาที่มีเป้าหมายที่ตัวรับ 5HT2B หรือตัวรับ sigma ที่ไม่เฉพาะเจาะจง หลีกเลี่ยงการใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับ gilteritinib เว้นแต่ว่าการใช้ยานี้มีความจำเป็นสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วย

Gilteritinib อาจยับยั้ง BCRP P-gp และ OCT1 ที่ความเข้มข้นที่เกี่ยวข้องทางคลินิก

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

Gilteritinib แสดงผลยับยั้งที่ขึ้นกับความเข้มข้นต่อกระแสของยีนของมนุษย์ที่เกี่ยวข้องกับ ether-a-go-go (hERG) ในเซลล์ hERG-transfected HEK293 IC50 คือ 1.6×10^{-5} โมล/ลิตร (8.84 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)

Gilteritinib เพิ่มกระแสผ่านช่องแคลเซียม CaV1.2 ในเซลล์รังไข่หนูแฮมสเตอร์จีนและช่องโพแทสเซียม KV7.1 /นาทิก ในเซลล์ HEK293 ที่ 1×10^{-6} โมล/ลิตร (553 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) และความเข้มข้นที่สูงขึ้น

ในหนูแรทที่ได้รับการรักษาด้วย gilteritinib ที่ 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัมและสูงกว่าพบการขับปัสสาวะลดลง และพบการขับอุจจาระลงที่ 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสุนัขที่ได้รับการรักษาด้วย gilteritinib ที่ 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม พบอาการขย้อน และที่ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัมและสูงกว่าพบการอาเจียนและผลการตรวจพบเลือดในอุจจาระเป็นบวก พบความเข้มข้นของแคลเซียมในเลือดลดลงที่ 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และพบว่ามีอาการน้ำลายไหลและการเพิ่มขึ้นตามด้วยการลดลงของความเข้มข้นของแคลเซียมในเลือดที่ 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

ไม่มีการศึกษาการใช้ยาซ้ำที่มีระยะเวลายาวนานกว่า 13 สัปดาห์ และไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการก่อมะเร็ง

จากการทดสอบการกลับตัวของยีน *in vitro* gilteritinib ไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีนในแบคทีเรีย ในทำนองเดียวกัน gilteritinib ไม่ได้ทำให้เกิดความผิดปกติของโครโมโซมในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจากการทดสอบ *in vitro* การทดสอบไมโครนิวเคลียส *in vivo* แสดงให้เห็นว่า gilteritinib มีศักยภาพที่จะกระตุ้นไมโครนิวเคลียสในหนู mice

Gilteritinib ไม่มีศักยภาพที่จะทำให้เกิดความเป็นพิษต่อแสงต่อเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจากการเพาะเลี้ยง

Gilteritinib แสดงให้เห็นถึงการยับยั้งการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ การเสียชีวิตของตัวอ่อน-ทารกในครรภ์และกำเนิดทารกวิรูปในการศึกษาพัฒนาการของตัวอ่อน-ทารกในครรภ์ในหนูแรท ระดับที่ไม่พบผลไม่พึงประสงค์ (NOAEL) สำหรับตัวแม่และพัฒนาการของตัวอ่อน-ทารกในครรภ์เท่ากับ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวัน ไม่มีการศึกษาพัฒนาการของตัวอ่อน-ทารกในครรภ์ในกระต่าย

ไม่ทราบผลกระทบต่อพัฒนาการก่อนและหลังคลอดและการทำงานตามหน้าที่ของมารดา

ในการศึกษาความเป็นพิษต่อสัตว์อ่อนวัยที่สำคัญในหนูแรทที่ได้รับยาตั้งแต่วันที่ 4 ถึงวันที่ 42 หลังคลอด ขนาดยาขั้นต่ำที่ทำให้เสียชีวิตคือ 2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวัน ซึ่งต่ำกว่าขนาดยา 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวันซึ่งเป็นขนาดยาขั้นต่ำที่ทำให้เสียชีวิตในหนูโตเต็มวัย ในการศึกษาการหาขนาดยาเบื้องต้น (ไม่ใช่ GLP) (การให้ยาตั้งแต่วันที่ 4 ถึงวันที่ 21 หลังคลอด) พบเลือดออกในทางเดินอาหารจากการที่สีอุจจาระผิดปกติ (สีแดงเข้ม) ที่ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวันและสูงกว่า บ่งชี้ว่าระบบทางเดินอาหารเป็นหนึ่งในอวัยวะเป้าหมายเช่นเดียวกับในหนูโตเต็มวัย

การให้ gilteritinib [¹⁴C] โดยการรับประทานครั้งเดียวกับหนูแรทตั้งครรรค์แสดงให้เห็นถึงการถ่ายโอนกัมมันตภาพรังสีไปยังทารกในครรภ์คล้ายกับที่พบในพลาสมาของมารดาในวันที่ 14 ของการตั้งครรรค์ นอกจากนี้ข้อมูลการกระจายของกัมมันตภาพรังสีในเนื้อเยื่อของมารดาส่วนใหญ่และทารกในครรภ์ในวันที่ 18 ของการตั้งครรรค์คล้ายกับวันที่ 14 ของการตั้งครรรค์

ภายหลังการให้ยาโดยการรับประทานครั้งเดียวกับหนูที่ให้นมบุตร ความเข้มข้นของกัมมันตภาพรังสีในน้ำนมสูงกว่ากัมมันตภาพรังสีในพลาสมาของมารดาที่ 4 และ 24 ชั่วโมงหลังการให้ยาและตรวจไม่พบกัมมันตภาพรังสีในตัวอย่างที่ได้จากมารดาที่นำมาทดสอบทั้งหมดที่ 48 ชั่วโมงหรือภายหลังการให้ยา ตรวจพบกัมมันตภาพรังสีในเนื้อเยื่อของทารกที่นำมาทดสอบ ยกเว้นสมอง ที่ 4, 24, 48 และ 72 ชั่วโมงหลังการให้ยา บ่งชี้ว่าส่วนประกอบที่ได้มาจาก gilteritinib กระจายไปยังเนื้อเยื่อของทารกผ่านทางน้ำนม

ในการศึกษาความเป็นพิษของการใช้ยาซ้ำโดยการรับประทานเป็นเวลา 1 สัปดาห์ในหนูแรทพบอดควมในผนังถุงลมและการเปลี่ยนแปลงของช่องว่าง (ในเซลล์) ในชั้นรูปกรวยของเรตินา ที่ 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวัน ในการศึกษาความเป็นพิษของการใช้ยาซ้ำโดยการรับประทานเป็นเวลา 13 สัปดาห์ในหนูแรท พบการตายที่ 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวัน ความเป็นพิษต่ออวัยวะเป้าหมายถูกระบุในทางเดินอาหาร ระบบการสร้างและเจริญเติบโตของเม็ดเลือดและน้ำเหลือง ตา ปอด ไตและตับ ระดับที่ไม่พบผลไม่พึงประสงค์ (NOAEL) ต่ำกว่า 2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวัน

ในการศึกษาการใช้ยาซ้ำโดยการรับประทานเป็นเวลา 4 สัปดาห์ในสุนัข พบการตาย/การใกล้ตายที่ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวันหรือมากกว่า ความเป็นพิษต่ออวัยวะเป้าหมายถูกระบุในทางเดินอาหาร ระบบการสร้างและเจริญเติบโตของเม็ดเลือดและน้ำเหลือง ตา ไตและตับ ระดับ NOAEL เท่ากับ 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวัน

ในการศึกษาการใช้ยาซ้ำโดยการรับประทานเป็นเวลา 13 สัปดาห์ในสุนัข พบการตายที่ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวัน ความเป็นพิษต่ออวัยวะเป้าหมายถูกระบุในปอด กระเพาะปัสสาวะ เนื้อเยื่อผิวหนัง ระบบทางเดินอาหาร

ระบบการสร้างและเจริญเติบโตของเม็ดเลือดและน้ำเหลือง ตา ไต และตับ ระดับ NOAEL เท่ากับ 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวัน

การย้อนกลับของการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับบทความทดสอบส่วนใหญ่ถูกระบุไว้เมื่อสิ้นสุดระยะเวลาพักฟื้น 4 สัปดาห์

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

Mannitol, hydroxypropyl cellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, hypromellose, talc, macrogol, titanium dioxide and iron oxide yellow

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล

6.3 อายุของยา

ระบุวันสิ้นอายุบนภาชนะบรรจุ

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส เก็บในบรรจุภัณฑ์เดิมเพื่อป้องกันแสง

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

แผงบลิสเตอร์ (OPA/aluminium/PVC/aluminium) ละ 21 เม็ดเคลือบฟิล์ม

บรรจุกล่องละ 84 เม็ดเคลือบฟิล์ม

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

ผลิตโดย

Astellas Pharma Inc. Yaizu Technology Center

Shizuoka, Japan

นำเข้าโดย

บริษัท แอสเทลลิส ฟาร์มา (ไทยแลนด์) จำกัด
กรุงเทพฯ ประเทศไทย

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 15/65 (NC)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

26 สิงหาคม 2565

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

มิถุนายน 2567



1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xospata 40 mg

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 40 mg gilteritinib (as fumarate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Round, light yellow film-coated tablet, debossed with the company logo and '235' on the same side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Xospata is indicated for the treatment of patients who have relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (AML) with FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutations.

Select patients based on a positive FLT3 mutation test.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Xospata is to be prescribed only by physicians who specialize in hematology and/or hemato-oncology.

The recommended starting dose of Xospata is 120 mg (three 40 mg tablets) once-daily.

Treatment should continue until the patient is no longer clinically benefiting from Xospata or until unacceptable toxicity occurs. Response may be delayed; therefore, continuation of treatment at the prescribed dose for up to 6 months should be considered to allow time for a clinical response.

In the absence of a response after 4 weeks of treatment, the dose can be increased to 200 mg (five 40 mg tablets) once-daily.

Xospata may be re-initiated in patients following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Assess blood chemistries, including creatine phosphokinase, prior to the initiation of treatment with Xospata, on day 15 of cycle 1 and monthly for the duration of therapy.

Perform electrocardiogram (ECG) prior to initiation of treatment with Xospata, on day 8 and 15 of cycle 1, and prior to the start of the next two subsequent cycles. Interrupt and/or reduce the dose of Xospata in patients who have a QTcF >500 msec.

If differentiation syndrome is suspected, administer systemic corticosteroids and initiate hemodynamic monitoring until symptom resolution. If severe signs and/or symptoms persist for more than 48 hours after initiation of corticosteroids, interrupt Xospata until signs and symptoms are no longer severe. Treatment with Xospata can be resumed at the same dose when signs and symptoms improve to Grade 2 (moderate) or lower.

Interrupt Xospata for other Grade 3 (severe) or greater toxicity considered related to the drug. Resume at a reduced dose when the toxicity resolves or improves to Grade 1 (mild).

Interrupt treatment with Xospata one week prior to administration of the conditioning regimen for HSCT. Treatment can be resumed 30 days after HSCT if engraftment was successful, the patient did not have grade ≥ 2 acute graft versus host disease and was in composite complete remission (CRc) (see section 5.1).

The daily dose can be reduced from 120 mg to 80 mg or 200 mg to 120 mg.

Xospata should be administered at about the same time each day. If a dose is missed or not taken at the usual time, the dose should be administered as soon as possible on the same day, and patients should return to the normal schedule the following day. If vomiting occurs after dosing, patients should not take another dose but should return to the normal schedule the following day.

Elderly

No dose adjustment is required in patients ≥ 65 years of age (see section 5.2).

Hepatic Impairment

No dose adjustment is required for patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. Xospata has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is required in patients with mild, moderate or severe renal impairment (see section 5.2).

Paediatric population

There are no data to support the safety and efficacy of Xospata use in children. Therefore, Xospata is not recommended for use in children.

Method of administration

Xospata is for oral use.

The tablets can be taken with or without food. They should be swallowed whole with water and should not be broken or crushed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Anaphylactic reactions have been reported (see section 4.8).

4.4 Special warnings and precautions for use

Differentiation Syndrome

Differentiation syndrome is associated with rapid proliferation and differentiation of myeloid cells and may be life-threatening or fatal if not treated. Symptoms and other clinical findings of differentiation syndrome in patients treated with gilteritinib included fever, dyspnea, pleural effusion, pericardial effusion, pulmonary edema, hypotension, rapid weight gain, peripheral edema, rash, and renal dysfunction. Some cases had concomitant acute febrile neutrophilic dermatosis. Differentiation syndrome occurred as early as 1 day and up to 82 days after Xospata initiation and has been observed with or without concomitant leukocytosis.

If differentiation syndrome is suspected, initiate corticosteroids and hemodynamic monitoring until improvement. Taper corticosteroids after resolution of symptoms. Symptoms of differentiation syndrome may recur with premature discontinuation of corticosteroid treatment.

If severe signs and/or symptoms persist for more than 48 hours after initiation of corticosteroids, interrupt Xospata until signs and symptoms are no longer severe (see section 4.2).

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

There have been reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) with symptoms including seizure and altered mental status. Symptoms have resolved after discontinuation of Xospata. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). Discontinue Xospata in patients who develop PRES.

Prolonged QT interval

Xospata has been associated with prolonged cardiac ventricular repolarization (QT Interval) (see section 5.2). Interrupt and/or reduce the dose of Xospata in patients who have a QTcF >500 msec (see sections 4.2 and 5.1).

Hypokalemia or hypomagnesemia may increase the QT prolongation risk. Correct hypokalemia or hypomagnesemia prior to and during Xospata administration.

Pancreatitis

There have been reports of pancreatitis; however, an association with Xospata has not been confirmed. Evaluate and monitor patients who develop signs and symptoms suggestive of pancreatitis.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of Other Drugs on Xospata

Concomitant use of Xospata with drugs that are strong inducers of CYP3A/P-gp (e.g., rifampin, phenytoin, St. John's wort) should be avoided as they can decrease the plasma exposure of Xospata (see section 5.2).

Concomitant use of Xospata with drugs that are strong inhibitors of CYP3A and/or P-gp (e.g., voriconazole, itraconazole, posaconazole, clarithromycin, erythromycin, captopril, carvedilol, ritonavir, azithromycin) should be used with caution as they can increase the plasma exposure of Xospata (see section 5.2).

Effects of Xospata on Other Drugs

Based on *in vitro* data, Xospata may reduce the effects of drugs that target 5HT_{2B} receptor or sigma nonspecific receptor (e.g., escitalopram, fluoxetine, sertraline). Avoid concomitant use of these drugs with Xospata unless use is considered essential for the care of the patient (see section 5.2).

Xospata is an inhibitor of P-gp, breast cancer resistant protein (BCRP) and OCT1 *in vitro*. As Xospata may inhibit transporters at a therapeutic dose, caution is advised during coadministration of Xospata with substrates of P-gp (e.g., digoxin, dabigatran etexilate), BCRP (e.g., mitoxantrone, rosuvastatin) and OCT1 (e.g., metformin) (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Gilteritinib can cause fetal harm based upon findings from animal studies. Xospata showed suppressed fetal growth, embryo-fetal deaths and teratogenicity in the embryo-fetal development studies in rats. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus (see section 5.3).

Breast-feeding

There is no information regarding the presence of Xospata in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. In animal studies, gilteritinib and/or its metabolite(s) were distributed to the tissues in infant rats via the milk. Breastfeeding is not recommended during Xospata treatment and for at least 2 months after the last dose (see section 5.3).

Fertility

Pregnancy testing

Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential within seven days prior to initiating Xospata treatment (see section 5.3).

Contraception

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for at least 6 months after the last dose of Xospata (see section 5.3).

Advise males of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for at least 4 months after the last dose of Xospata.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Xospata has the potential to influence the ability to drive and use machines. Dizziness has been reported in patients taking Xospata and should be considered when assessing a patient's ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

The safety evaluation of gilteritinib is based on 319 patients (including 246 patients in the ADMIRAL trial) with relapsed or refractory AML who received at least one dose of 120 mg gilteritinib daily (see section 5.1). At the time of final analysis cutoff, the median duration of exposure to gilteritinib was 111 days (range 4 to 1320 days).

The most common adverse reactions ($\geq 10\%$) were alanine aminotransferase (ALT) increased, aspartate aminotransferase (AST) increased, diarrhea, fatigue, nausea, constipation, cough, peripheral edema, dyspnea, blood alkaline phosphatase increased, dizziness, hypotension, pain in extremity, asthenia, blood creatine phosphokinase increased, arthralgia and myalgia.

The most frequent serious adverse reactions ($\geq 2\%$) reported in patients were acute kidney injury, diarrhea, ALT increased, dyspnea, AST increased, hypotension and differentiation syndrome.

Tabulated summary of adverse reactions

Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data). Within each grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing frequency.

Table 1: Adverse Reactions Reported in Patients with Relapsed or Refractory AML for Gilteritinib 120 mg daily versus Salvage Chemotherapy (Any Grade)

SOC	Preferred Term	Any Grade					
		Integrated Safety Set		ADMIRAL Trial (2215-CL-0301)			
		Gilteritinib 120 mg daily (N=319)		Gilteritinib 120 mg daily (N=246)		Salvage Chemotherapy (N=109)	
		%	Frequency	%	Frequency	%	Frequency
Cardiac disorders	Electrocardiogram QT prolonged	8.8	Common	6.9	Common	0	-
	Pericardial effusion	4.1	Common	4.5	Common	0	-
	Pericarditis	1.6	Common	2	Common	0	-
	Cardiac failure	1.3	Common	1.6	Common	0	-

SOC	Preferred Term	Any Grade					
		Integrated Safety Set		ADMIRAL Trial (2215-CL-0301)			
		Gilteritinib 120 mg daily (N=319)		Gilteritinib 120 mg daily (N=246)		Salvage Chemotherapy (N=109)	
		%	Frequency	%	Frequency	%	Frequency
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	35.1	Very common	32.9	Very common	29.4	Very common
	Nausea	29.8	Very common	32.1	Very common	33	Very common
	Constipation	28.2	Very common	30.9	Very common	14.7	Very common
General disorders and administration site conditions	Fatigue	30.4	Very common	28.5	Very common	12.8	Very common
	Peripheral edema	24.1	Very common	24	Very common	11.9	Very common
	Asthenia	13.8	Very common	15.4	Very common	9.2	Common
	Malaise	4.4	Common	4.9	Common	1.8	Common
Immune system disorders	Anaphylactic reaction	1.3	Common	1.2	Common	0	-
Investigations	Alanine aminotransferase increased	37.6	Very common	41.9	Very common	9.2	Common
	Aspartate aminotransferase increased	37.6	Very common	40.2	Very common	11.9	Very common
	Blood alkaline phosphatase increased	20.7	Very common	22.8	Very common	1.8	Common
	Blood creatine phosphokinase increased	12.5	Very common	13.4	Very common	0	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in extremity	14.7	Very common	14.6	Very common	7.3	Common
	Arthralgia	12.5	Very common	11.4	Very common	5.5	Common
	Myalgia	12.5	Very common	14.2	Very common	3.7	Common
	Musculoskeletal pain	4.1	Common	4.5	Common	1.8	Common
Nervous system disorders	Dizziness	20.4	Very common	19.5	Very common	1.8	Common
	Posterior reversible encephalopathy syndrome	0.6	Uncommon	0.4	Uncommon	0	-
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	6.6	Common	6.5	Common	3.7	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	28.2	Very common	29.3	Very common	10.1	Very common
	Dyspnea	24.1	Very common	23.6	Very common	6.4	Common
	Differentiation syndrome	3.4	Common	3.7	Common	-	-
Vascular disorders	Hypotension	17.2	Very common	17.5	Very common	7.3	Common

Table 2: Adverse Reactions Reported in Patients with Relapsed or Refractory AML for Gilteritinib 120 mg daily versus Salvage Chemotherapy (≥Grade 3)

SOC	Preferred Term	≥Grade 3					
		Integrated Safety Set		ADMIRAL Trial (2215-CL-0301)			
		Gilteritinib 120 mg daily (N=319)		Gilteritinib 120 mg daily (N=246)		Salvage Chemotherapy (N=109)	
		%	Frequency	%	Frequency	%	Frequency
Cardiac disorders	Electrocardiogram QT prolonged	2.5	Common	1.6	Common	0	-
	Pericardial effusion	0.9	Uncommon	1.2	Common	0	-
	Pericarditis	0	-	0	-	0	-
	Cardiac failure	1.3	Common	1.6	Common	0	-
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	4.1	Common	3.7	Common	2.8	Common
	Nausea	1.9	Common	2	Common	0	-

SOC	Preferred Term	≥Grade 3					
		Integrated Safety Set		ADMIRAL Trial (2215-CL-0301)			
		Gilteritinib 120 mg daily (N=319)		Gilteritinib 120 mg daily (N=246)		Salvage Chemotherapy (N=109)	
		%	Frequency	%	Frequency	%	Frequency
	Constipation	0.6	Uncommon	0.8	Uncommon	0	-
General disorders and administration site conditions	Fatigue	3.1	Common	2.4	Common	1.8	Common
	Peripheral edema	0.3	Uncommon	0.4	Uncommon	0	-
	Asthenia	2.5	Common	2.4	Common	1.8	Common
	Malaise	0	-	0	-	0	-
Immune system disorders	Anaphylactic reaction	1.3	Common	1.2	Common	0	-
Investigations	Alanine aminotransferase increased	11.6	Very common	13.8	Very common	4.6	Common
	Aspartate aminotransferase increased	12.5	Very common	14.6	Very common	1.8	Common
	Blood alkaline phosphatase increased	2.2	Common	2.8	Common	0	-
	Blood creatine phosphokinase increased	4.7	Common	5.3	Common	0	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in extremity	0.6	Uncommon	0.8	Uncommon	0.9	Uncommon
	Arthralgia	1.3	Common	1.6	Common	0.9	Uncommon
	Myalgia	0.3	Uncommon	0.4	Uncommon	0	-
	Musculoskeletal pain	0.3	Uncommon	0	-	0.9	Uncommon
Nervous system disorders	Dizziness	0.3	Uncommon	0.4	Uncommon	0	-
	Posterior reversible encephalopathy syndrome	0.6	Uncommon	0.4	Uncommon	0	-
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	2.2	Common	1.2	Common	1.8	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	0.3	Uncommon	0.4	Uncommon	0	-
	Dyspnea	4.4	Common	4.1	Common	2.8	Common
	Differentiation syndrome	2.2	Common	2	Common	-	-
Vascular disorders	Hypotension	7.2	Common	7.7	Common	2.8	Common

Table 3: New or Worsening Laboratory Abnormalities (>20%) Detected in Patients with Relapsed or Refractory AML

	Grade	Integrated Safety Set		ADMIRAL Trial (2215-CL-0301)			
		Gilteritinib 120 mg daily (N=319)		Gilteritinib 120 mg daily (N=246)		Salvage Chemotherapy (N=109)	
		%	Frequency	%	Frequency	%	Frequency
Alanine aminotransferase increased	Any	82.1	Very common	83.3	Very common	47.7	Very common
	≥3	12.9	Very common	12.6	Very common	2.8	Common
Aspartate aminotransferase increased	Any	80.6	Very common	81.3	Very common	38.5	Very common
	≥3	10.3	Very common	10.2	Very common	1.8	Common
Blood creatine phosphokinase increased	Any	53.9	Very common	51.2	Very common	0.9	Uncommon
	≥3	6.3	Common	6.5	Common	0	-
Blood alkaline phosphatase increased	Any	68.7	Very common	68.3	Very common	42.2	Very common
	≥3	1.6	Common	1.6	Common	0	-

4.9 Overdose

In the event of an overdose, stop treatment with Xospata and initiate general supportive measures taking into consideration the long half-life estimated at 113 hours.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Mechanism of action

Xospata is a small molecule FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) and AXL tyrosine kinase inhibitor. Xospata demonstrated the ability to inhibit FLT3 receptor signaling and proliferation in cells exogenously expressing FLT3 including FLT3-ITD, FLT3-D835Y, and FLT3-ITD-D835Y, and it induced apoptosis in leukemic cells expressing FLT3-ITD.

Pharmacodynamic effects

In patients with relapsed or refractory AML receiving Xospata 120 mg, substantial (>90%) inhibition of FLT3 phosphorylation was rapid (within 24 hours after first dose) and sustained, as characterised by an *ex vivo* plasma inhibitory activity (PIA) assay.

Prolonged QT interval

A concentration-related increase in change from baseline of QTcF (Δ QTcF) was observed across Xospata doses ranging from 20 to 450 mg. The predicted mean change from baseline of QTcF at the mean steady-state C_{max} (282.0 ng/mL) at the 120 mg daily dose was 4.96 msec with an upper 1-sided 95% CI = 6.20 msec. Of 317 patients treated with Xospata at 120 mg with a post-baseline QTc value in clinical trials, 4 patients (<1.3%) experienced a QTcF >500 msec.

Additionally, across all doses, 2.3% of patients with relapse/refractory AML had a maximum post-baseline QTcF interval >500 msec.

Clinical efficacy and safety

ADMIRAL study (2215-CL-0301)

The ADMIRAL trial is a Phase 3, open-label, multicenter, randomized clinical trial of adult patients with relapsed or refractory AML and a FLT3 mutation. FLT3 mutations were identified by a diagnostic test. The trial compares the safety and efficacy of gilteritinib therapy (120 daily dose) to one of the following salvage chemotherapies:

- cytarabine 20 mg twice daily by subcutaneous (SC) or intravenous (IV) for 10 days (days 1 through 10)
- azacitidine 75 mg/m² once daily by SC or IV for 7 days (days 1 through 7)
- mitoxantrone 8 mg/m², etoposide 100 mg/m² and cytarabine 1000 mg/m² once daily by IV for 5 days (days 1 through 5)
- granulocyte colony-stimulating factor 300 mcg/m² once daily by SC for 5 days (days 1 to 5), fludarabine 30 mg/m² once daily by IV for 5 days (days 2 through 6), cytarabine 2000 mg/m² once daily by IV for 5 days (days 2 through 6), idarubicin 10 mg/m² once daily by IV for 3 days (days 2 through 4).

Patients included were relapsed or refractory after first line AML therapy and were stratified by response to prior AML treatment and preselected chemotherapy, i.e. high or low intensity. While the study included patients with various AML-related cytogenetic abnormalities, patients with acute promyelocytic leukaemia (APL) or therapy-related AML were excluded.

Sixteen patients were randomised but not treated in the study (1 patient in the gilteritinib arm and 15 patients in the chemotherapy arm). Gilteritinib was given orally at a starting dose of 120 mg daily until unacceptable toxicity or lack of clinical benefit. Dose reductions were allowed, to manage adverse reactions, and dose increases were allowed, for those patients who did not respond at the starting dose of 120 mg.

Of the patients who were pre-selected to receive salvage chemotherapy, 60.5% were randomised to high intensity and 39.5% to low intensity. MEC and FLAG-Ida were given for up to two cycles depending on response to first cycle. LoDAC and azacitidine were given in continuous 4-week cycles until unacceptable toxicity or lack of clinical benefit.

The efficacy of gilteritinib was evaluated in a pre-planned interim analysis of 142 patients that were randomized to the gilteritinib arm. At the final analysis, overall survival (OS) was evaluated in 371 patients randomized in a 2:1 ratio (247 in the gilteritinib arm and 124 in the salvage chemotherapy arm).

The baseline demographic and disease characteristics are shown in the table below.

Table 4: ADMIRAL Trial: Baseline Demographic and Disease Characteristics in Patients with Relapsed or Refractory AML

	Gilteritinib (120 mg daily) + Salvage Chemotherapy
Demographic and Disease Characteristics	N=371
Demographics	
Age (Years) Median (Min, Max)	62 (19, 85)
Age Categories, n (%)	
<65 years	216 (58.2)
≥65 years	155 (41.8)

	Gilteritinib (120 mg daily) + Salvage Chemotherapy
Demographic and Disease Characteristics	N=371
Sex, n (%)	
Male	170 (45.8)
Female	201 (54.2)
Race, n (%)	
White	220 (59.3)
Asian	102 (27.5)
Black or African American	21 (5.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.3)
Other	6 (1.6)
Unknown/Missing	21 (5.7)
Disease Characteristics n (%)	
Baseline ECOG, n (%)	
0-1	311 (83.8)
≥2	60 (16.2)
Relapsed AML, n (%)	225 (60.6)
Refractory AML, n (%)	146 (39.4)
FLT3 Mutation Status, n (%)^a	
ITD alone	328 (88.4)
TKD alone	31 (8.4)
ITD and TKD	7 (1.9)
Cytogenetic Risk Status, n (%)	
Favorable	5 (1.3)
Intermediate	271 (73)
Unfavorable	37 (10)
Other	58 (15.6)
Response to Prior Therapy, n (%)	
Relapse within 6 months after allogeneic HSCT	48 (12.9)
Relapse after 6 months after allogeneic HSCT	25 (6.7)
Primary refractory without HSCT	146 (39.4)
Relapse within 6 months after CRc and no HSCT	101 (27.2)
Relapse after 6 months after CRc and no HSCT	51 (13.7)
Transfusion Dependent at Baseline, n (%)	197 (80.1)

AML: acute myeloid leukemia; FLT3: FMS-related tyrosine kinase 3; ITD: internal tandem duplication; TKD: D835/1836 tyrosine kinase domain point mutation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; CRc: Composite complete remission (complete remission [CR] + complete remission with incomplete hematologic recovery [CRi] + complete remission with incomplete platelet recovery [CRp]); HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation.

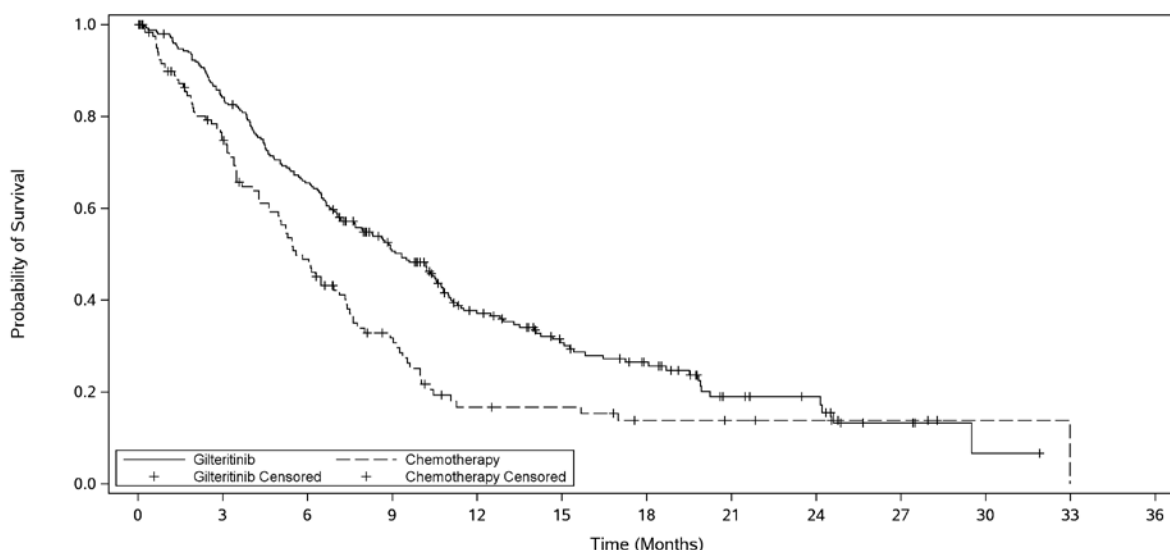
^aThe remaining 5 patients were negative by the diagnostic test.

The primary efficacy endpoint for the final analysis was OS, measured from the date of randomization until death by any cause (number of events analyzed was 261). Patients randomized to the gilteritinib arm had significantly longer survival compared to the chemotherapy arm (HR 0.637; 95% CI 0.490 – 0.830; 1 sided p-value: 0.0004). The median OS was 9.3 months for patients receiving gilteritinib and 5.6 months for those receiving chemotherapy (Table 5, Figure 1).

Table 5: ADMIRAL Trial Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory AML

	Gilteritinib (N=247)	Chemotherapy (N=124)
Deaths, n (%)	171 (69.2%)	90 (72.6%)
Median in months (95% CI)	9.3 (7.7, 10.7)	5.6 (4.7, 7.3)
Hazard Ratio (95% CI)	0.637 (0.490, 0.830)	
p-value (1-sided)	0.0004	
1-year survival rate, % (95% CI)	37.1 (30.7, 43.6)	16.7 (9.9, 25)

Figure 1: Kaplan-Meier plot of overall survival in ADMIRAL study



Number of Subjects At Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Gilteritinib	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0	0
Chemotherapy	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0	0

A modified analysis of event free survival (EFS), defined as a failure to obtain a composite complete remission (CRc) with failures assigned as an event on date of randomization, relapse, or death from any cause, including events and initiation of new anti-leukemia treatments reported in long-term follow up, showed an improvement with a median EFS of 2.3 months for gilteritinib versus 0.7 months for salvage chemotherapy HR 0.499 (95% CI 0.387, 0.643) and 1-sided p<0.0001.

Efficacy was supported by the rate of complete remission (CR)/complete remission with partial hematologic recovery (CRh), the duration of CR/CRh (DOR), and the rate of conversion from transfusion dependence to transfusion independence. The efficacy results are shown in the table below.

Table 6: ADMIRAL Trial Efficacy Results in Patients with Relapsed or Refractory AML

	Gilteritinib (120 mg daily) N=247	Chemotherapy (N=124)
Remission Rate		
CR^a n/N (%)	52/247 (21.1)	13/124 (10.5)

	Gilteritinib (120 mg daily)	Chemotherapy
Remission Rate	N=247	(N=124)
95% CI ^b	16.1, 26.7	5.7, 17.3
Median DOR ^c (months)	NR	1.8
95% CI	11, NR	NE, NE
CRh^d n/N (%)	32/247 (13)	6/124 (4.8)
95% CI ^b	9, 17.8	1.8, 10.2
Median DOR ^c (months)	4	NE
95% CI	2.1, 5.3	NE, NE
CR/CRh n/N (%)	84/247 (34)	19/124 (15.3)
95% CI ^b	28.1, 40.3	9.5, 22.9
Median DOR ^c (months)	11	1.8
95% CI	4.6, NR	NE, NE

CI: confidence interval; NR: not reached; NE: not estimable.

- CR was defined as an absolute neutrophil count $\geq 1.0 \times 10^9/L$, platelets $\geq 100 \times 10^9/L$, normal marrow differential with $<5\%$ blasts, must have been red blood cells, platelet transfusion independent and no evidence of extramedullary leukemia.
- The 95% CI rate was calculated using the exact method based on binomial distribution.
- DOR was defined as the time from the date of either first CR or CRh until the date of a documented relapse of any type.
- CRh was defined as marrow blasts $<5\%$, partial hematologic recovery absolute neutrophil count $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 50 \times 10^9/L$, no evidence of extramedullary leukemia and could not have been classified as CR.

For patients who achieved a CR/CRh, the median time to first response was 3.7 months (range: 0.9 to 10.6 months) in the gilteritinib arm and 1.2 months (range: 1 to 2.6 months) in the salvage chemotherapy arm. The median time to best response of CR/CRh was 3.8 months (range: 0.9 to 16 months) in the gilteritinib arm and 1.2 months (range: 1 to 2.6 months) in the salvage chemotherapy arm.

Among the 197 patients who were dependent on red blood cell (RBC) and/or platelet transfusions at baseline, 68 (34.5%) became independent of RBC and platelet transfusions during any 56-day post-baseline period. For the 49 patients who were independent of both RBC and platelet transfusions at baseline, 29 (59.2%) remained transfusion independent during any 56-day post-baseline period.

CHRYSALIS Trial (2215-CL-0101)

The efficacy of gilteritinib was evaluated in an open-label, multicenter, dose escalation, clinical trial (CHRYSALIS trial) investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of gilteritinib therapy in patients with relapsed or refractory AML and a FLT3 mutation. FLT3 mutations were identified by local results.

The baseline demographic and disease characteristics are shown in the table below.

Table 7: CHRYSALIS Trial Baseline Demographic and Disease Characteristics in Patients with Relapsed or Refractory AML

Demographic and Disease Characteristics	Gilteritinib (120 mg daily)
	N=56
Demographics	
Age (Years) Median (Min, Max)	59 (23, 87)
Age Categories, n (%)	
<65 years	38 (67.9)
≥ 65 years	18 (32.1)

Demographic and Disease Characteristics	Gilteritinib (120 mg daily) N=56
Sex, n (%)	
Male	26 (46.4)
Female	30 (53.6)
Race, n (%)	
White	49 (87.5)
Black or African American	3 (5.4)
Asian	1 (1.8)
Other	3 (5.4)
Disease Characteristics n (%)	
ECOG PS, n (%)	
0-1	41 (73.2)
≥2	15 (26.8)
FLT3 Mutation Status, n (%)	
ITD alone	47 (83.9)
TKD alone	6 (10.7)
ITD and TKD	3 (5.4)
Cytogenetic Risk Status, n (%)	
Favorable	1 (1.8)
Intermediate	38 (67.9)
Unfavorable	7 (12.5)
Other	10 (17.9)
Prior Stem Cell Transplant for AML, n (%)	
Transfusion Dependent at Baseline, n (%)	
Number of Prior Anticancer Regimens, n (%)	
1	14 (25)
2	18 (32.1)
≥3	24 (42.9)

AML: acute myeloid leukemia; FLT3: FMS-related tyrosine kinase 3; ITD: internal tandem duplication; TKD: tyrosine kinase domain; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

Efficacy was established on the basis of the rate of CR/CRh, the duration of CR/CRh (DOR), and the rate of conversion from transfusion dependence to transfusion independence. Efficacy for patients who received gilteritinib at the 120 mg daily dose level are represented in the table below.

Table 8: CHRYSALIS Trial Efficacy Results in Patients with Relapsed or Refractory AML

Remission Rate	Gilteritinib (120 mg daily) N=56
CR^a n/N (%)	7/56 (12.5)
95% CI ^b	5.2, 24.1
Median DOR ^c (months)	NR
95% CI ^c	2.8, NE

CRh^d n/N (%)	6/56 (10.7)
95% CI ^b	4, 21.9
Median DOR ^c (months)	2.1
95% CI ^e	0.6, 2.8
CR/CRh n/N (%)	13/56 (23.2)
95% CI ^b	13, 36.4
Median DOR ^c (months)	10.1
95% CI ^e	1.8, NE

CI: confidence interval; NE: not estimable; NR: not reached.

- CR was defined as an absolute neutrophil count $>1.0 \times 10^9/L$, platelets $\geq 100 \times 10^9/L$, normal marrow differential with $<5\%$ blasts, must have been red blood cells, platelet transfusion independent and no evidence of extramedullary leukemia.
- The 95% CI rate was calculated using the exact method based on binomial distribution.
- DOR was defined as the time from the date of either first CR or CRh until the date of a documented relapse of any type.
- CRh was defined as marrow blasts $<5\%$, partial hematologic recovery absolute neutrophil count $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 50 \times 10^9/L$, no evidence of extramedullary leukemia and could not have been classified as CR.
- Calculated using Kaplan-Meier estimate.

For patients who achieved a CR/CRh, the median time to first response of CR/CRh was 1.9 months (range: 1 to 9.2 months), and the median time to best response of CR/CRh was 2.1 months (range: 1 to 12 months).

Among the 52 patients who were dependent on red blood cell (RBC) and/or platelet transfusions at baseline, 11 (21.2%) became independent of RBC and platelet transfusions during any 56-day post-baseline period. Of the 4 patients who were independent of both RBC and platelet transfusions at baseline, 3 (75.0%) remained transfusion independent during any 56-day post-baseline period.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following oral administration of tablet formulations, peak Xospata concentrations are observed at a median t_{max} approximately between 4 and 6 hours in healthy volunteers and patients with relapsed or refractory AML. Xospata undergoes first-order absorption with an estimated absorption rate (k_a) of 0.43 hr^{-1} with a lag time of 0.34 hours based on population pharmacokinetic (PK) modeling. Median steady-state maximum concentration (C_{max}) is 282.0 ng/mL (CV% = 50.8), and area under the plasma concentration curve during 24-hour dosing interval (AUC_{0-24}) is 6180 ng·hr/mL (CV% = 46.4) after once-daily dosing of 120 mg Xospata. Steady-state plasma levels are reached by 15 days of once-daily dosing with an approximate 10-fold accumulation.

Effect of food

In healthy adults, Xospata C_{max} and AUC decreased by approximately 26% and less than 10%, respectively, when a single 40 mg dose of Xospata was coadministered with a high fat meal compared to Xospata exposure in fasted state. Median t_{max} was delayed 2 hours when Xospata was administered with a high-fat meal. Xospata can be administered with or without food.

Distribution

The population estimates of central and peripheral volume of distribution were 1092 L and 1100 L, respectively. These data indicate Xospata distributes extensively outside of plasma, which may indicate extensive tissue distribution. *In vivo* plasma protein binding in humans is approximately 90% and Xospata is primarily bound to albumin.

Biotransformation

Based on *in vitro* data, Xospata is primarily metabolised via CYP3A4. The primary metabolites in humans include M17 (formed via N-dealkylation and oxidation), M16 and M10 (both formed via

N-dealkylation) and were observed in animals. None of these three metabolites exceeded 10% of overall parent exposure.

Elimination

After a single dose of [¹⁴C]-Xospata, Xospata is primarily excreted in feces with 64.5% of the total administered dose recovered in feces. Renal excretion is a minor elimination pathway with 16.4% of the total dose recovered in urine as unchanged drug and metabolites. Xospata plasma concentrations declined in a bi-exponential manner with a population mean estimated half-life of 113 hours. The estimated apparent clearance (CL/F) based on the population PK model is 14.85 L/h.

Linearity

Xospata exhibits linear, dose-proportional pharmacokinetics in patients with relapsed or refractory AML at doses ranging from 20 mg to 450 mg administered once-daily.

Special populations

No clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of Xospata was observed for the following covariates: age (20 years to 90 years), race (Caucasian, Black, Asian or Other), mild hepatic impairment [defined as total bilirubin \leq upper limit of normal (ULN) and aspartate transaminase (AST) $>$ ULN or total bilirubin 1 to 1.5 times ULN and any AST], sex, body weight (36 kg to 157 kg), and body surface area (1.29 to 2.96 m²).

Hepatic impairment

The effect of hepatic impairment on Xospata pharmacokinetics has been studied in subjects with mild (Child-Pugh Class A) and moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. Results indicate unbound Xospata exposure in subjects with mild or moderate hepatic impairment is comparable to that observed in subjects with normal hepatic function. Xospata has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C).

In non-AML patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment, unbound Xospata exposure is comparable to that observed in subjects with normal liver function. The effect of mild hepatic impairment on Xospata exposure was also assessed using the population PK model and the results demonstrate little difference in predicted steady-state Xospata exposure relative to a typical patient with relapsed or refractory AML normal liver function. These data suggest Xospata dose adjustment is not warranted in patients with mild or moderate hepatic impairment. Xospata has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C).

Renal impairment

A clinical assessment of the effect of renal function on Xospata exposure was not conducted based on nonclinical and clinical data that indicate renal excretion is a minor elimination route. Although the population PK model included serum creatinine, a marker of renal function, as a statistically significant covariate, the impact on Xospata exposure was less than 2-fold and not considered clinically meaningful. Therefore, impaired renal function is not expected to significantly affect Xospata exposure indicating dose adjustment is not warranted in patients with renal impairment.

Drug Interaction Studies

Effects of Other Drugs on gilteritinib

CYP3A/P-gp Inducers

Gilteritinib exposure decreased approximately 70% when gilteritinib was coadministered with a strong CYP3A/P-gp inducer (rifampicin). Concomitant medications that are strong CYP3A/P-gp inducers should be avoided during gilteritinib therapy.

CYP3A and/or P-gp Inhibitors

Gilteritinib exposure increased approximately 2.2-fold when gilteritinib was coadministered with a strong CYP3A and P-gp inhibitor (itraconazole) in healthy adult subjects and approximately 1.5-fold

in patients with relapsed or refractory AML. It is recommended that concomitant medications that are strong CYP3A and/or P-gp inhibitors be used with caution during gilteritinib therapy as they can increase the plasma exposure of gilteritinib.

In vitro experiments demonstrated that gilteritinib is a substrate of BCRP.

Effects of gilteritinib on Other Drugs

Based on *in vitro* data, gilteritinib may reduce the effects of drugs that target 5HT_{2B} receptor or sigma nonspecific receptor. Avoid concomitant use of these drugs with gilteritinib unless use is considered essential for the care of the patient.

Gilteritinib may potentially inhibit BCRP, P-gp and OCT1 at clinically relevant concentrations.

5.3 Preclinical safety data

Gilteritinib showed a concentration-dependent suppression effect on the human ether-a-go-go related gene (hERG) current in hERG-transfected HEK293 cells. The IC₅₀ was 1.6×10^{-5} mol/L (8.84 mcg/mL).

Gilteritinib increased the currents via CaV1.2 calcium channel in Chinese hamster ovary cells and KV7.1/minK potassium channel in HEK293 cells at 1×10^{-6} mol/L (553 ng/mL) and higher concentrations.

In rats treated with gilteritinib, decreased urination at 30 mg/kg and higher and decreased defecation at 100 mg/kg were observed. In dogs treated with gilteritinib, retching at 3 mg/kg, vomiting and positive fecal occult blood at 10 mg/kg and higher, a decrease in the blood calcium concentration at 30 mg/kg, and salivation and an increase followed by a decrease in the blood calcium concentration at 100 mg/kg were observed.

No repeat-dose studies with dosing duration longer than 13 weeks and no carcinogenicity studies have been conducted.

Gilteritinib did not induce gene mutation in the *in vitro* reversion test in bacteria. Similarly, gilteritinib did not induce chromosomal aberrations in the *in vitro* chromosomal aberration test in mammalian cells. The *in vivo* micronucleus test showed that gilteritinib has a potential to induce micronuclei in mice.

Gilteritinib showed no potential to induce phototoxicity to cultured mammalian cells.

Gilteritinib showed suppressed fetal growth, embryo-fetal deaths and teratogenicity in the embryo-fetal development studies in rats. The no-observed adverse effect level (NOAEL) for dams and embryo-fetal development was 10 mg/kg per day. No embryo-fetal development study in rabbits was conducted.

The effects on pre- and post-natal development and maternal function are unknown.

In the pivotal juvenile animal toxicity study in rats, dosing from postnatal day 4 to 42, the minimum lethal dose level was 2.5 mg/kg per day which was lower than the 20 mg/kg per day dose, the minimal lethal dose in adult rats. In the preliminary (non-GLP) dose range finding study (dosing from postnatal day 4 to up to day 21), gastrointestinal bleeding suggested by abnormal stool color (dark red) was noted at 10 mg/kg per day and higher, indicating that the gastrointestinal tract is one of the target organs as in adult rats.

Single oral administration of [¹⁴C] gilteritinib to pregnant rats resulted in transfer of radioactivity to the fetus similar to that observed in maternal plasma on day 14 of gestation. In addition, distribution profiles of radioactivity in most maternal tissues and the fetus on day 18 of gestation were similar to that on day 14 of gestation.

After single oral administration to lactating rats, milk concentrations of radioactivity were higher than radioactivity in maternal plasma at 4- and 24-hours post-dose and no radioactivity was detected in all tested maternal samples at 48 hours or later post-dose. The radioactivity was detected in the infant tissues examined, except for the brain, at 4, 24, 48, and 72 h post-dose, indicating that gilteritinib-derived components are distributed to the infant tissues through breast milk.

In the 1-week oral repeated dose toxicity study in rats, interstitial pneumonia in the lung and vacuolar change in the rod-cone layer of the retina were observed at 30 mg/kg per day. In the 13-week oral repeated dose toxicity study in rats, deaths occurred at 20 mg/kg per day. Target organ toxicity was identified in the gastrointestinal tract, lymphohematopoietic system, eye, lung, kidney and liver. The no-observed adverse effect level (NOAEL) was lower than 2.5 mg/kg per day.

In the 4-week oral repeated dose study in dogs, mortality/moribundity occurred at 10 mg/kg per day or more. Target organ toxicity was identified in the gastrointestinal tract, lymphohematopoietic system, eye, kidney and liver. The NOAEL was 1 mg/kg per day.

In the 13-week oral repeated dose study in dogs, mortality occurred at 5 mg/kg per day. Target organ toxicity was identified in the lung, urinary bladder, epithelial tissue, gastrointestinal tract, lymphohematopoietic system, eye, kidney and liver. The NOAEL was 1 mg/kg per day.

Reversibility of most of the test article-related changes was indicated by the end of the 4-week recovery period.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol, hydroxypropyl cellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, hypromellose, talc, macrogol, titanium dioxide and iron oxide yellow.

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

The expiration date is indicated on the packaging.

6.4 Special precautions for storage

Store below 30 °C. Store in the original package in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

OPA/aluminium/PVC/aluminium blisters containing 21 film-coated tablets.

Each pack contains 84 film-coated tablets.

7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER

Manufactured by

Astellas Pharma Inc. Yaizu Technology Center
Shizuoka, Japan

Imported by

Astellas Pharma (Thailand) Co., Ltd.
Bangkok, Thailand

8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBERS

1C 15/65 (NC)

9. DATE OF FIRST AUTHORIZATION/RENEWAL OF THE AUTHORIZATION

26 August 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

June 2024