

MANAŽMENT LIEČBY

Sprievodca liečbou liekom MYLOTARG®

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk, tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv, formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskada/>

INDIKÁCIA

MYLOTARG je indikovaný s daunorubicínom (DNR) a cytarabínom (AraC) na kombinovanú liečbu pacientov vo veku 15 rokov a starších s predtým neliečenou *de novo* CD33 pozitívnu akútnou myeloblastovou leukémiou (AML), okrem akútnej promyelocytovej leukémie (APL).

Obsah

Podakovanie a skratky	4
Úvod	5
Klinické hodnotenie ALFA-0701	6
Dizajn štúdie	6
Charakteristiky pacientov	7
Klinická účinnosť lieku MYLOTARG®	8
Bezpečnosť lieku MYLOTARG®	10
Dávkovanie a spôsob podávania	12
Dávkovací režim	13
Manažment nežiaducich účinkov lieku MYLOTARG®	15
Hepatotoxicita vrátane VOD	15
Myelosupresia a súvisiace komplikácie	17
Reakcie súvisiace s infúziou	19
Syndróm nádorového rozpadu (TLS)	20
Ďalšie závažné alebo život ohrozujúce nehematologické toxicity	21
Skrátená informácia o lieku	22
Literatúra	23

PodĎakovanie a skratky

Tato príručka bola pripravená v spolupráci s:

Profesorka Sylvie Castaigneová

Univerzita Versailles Saint Quentin, Nemocnica Versailles, Versailles, Francúzsko

Profesor Nigel Russell

Nottinghamská univerzita, Nottingham, Veľká Británia

Profesor Richard Schlenk

Národné centrum pre nádorové ochorenia, Heidelberg, Nemecko

ADC	Konjugát protilátky s liečivom	ELN	European LeukemiaNet
AE	Nežiaduci účinok	HR	Miera rizika
ALP	Alkalická fosfatáza	HSCT	Transplantácia hematopoetických kmeňových buniek
ALT	Alanínaminotransferáza	IV	Intravenózný
AML	Akútna myeloblastová leukémia	mITT	Modifikovaná populácia so zámerom liečiť
ANC	Absolútny počet neutrofilov	NCCN	Národná onkologická sieť
APL	Akútna promyelocytová leukémia	NE	Nemožno odhadnúť
AraC	Cytarabín	ORR	Celková miera odpovede
AST	Aspartátaminotransferáza	OS	Celkové prežívanie
BMA	Aspirát kostnej drene	RFS	Prežívanie bez relapsu
CI	Interval spoľahlivosti	TLS	Syndróm nádorového rozpadu
CR	Kompletná remisia	ULN	Horná hranica normálu
CRp	Kompletná remisia s neúplnou obnovou počtu trombocytov	VOD	Venookluzívna choroba
DNR	Daunorubicín	VOD/ SOS	Venookluzívna choroba/ sínusoidný obštrukčný syndróm
ECOG	Východná skupina pre spoluprácu v onkológii	WBC	Biela krvinka
EFS	Prežívanie bez príhody		

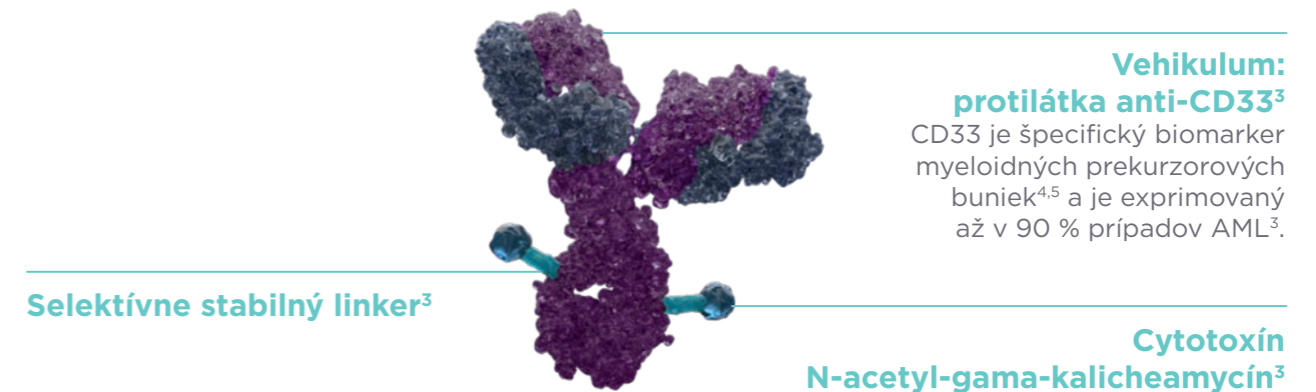
Úvod

Liek MYLOTARG® je konjugát protilátky s liečivom, ktorý kombinuje špecifickosť monoklonálnej protilátky anti-CD33 s protinádorovou aktivitou kalicheamycínu.^{1,2}

Cieľom tejto príručky je:

- Popísať liek MYLOTARG® a mechanizmus jeho účinku
- Poskytnúť prehľad o profile účinnosti a bezpečnosti lieku MYLOTARG®
- Vysvetliť dávkovanie a spôsob podania lieku MYLOTARG®
- Poskytnúť návod k manažmentu nežiaducich príhod spojených s liekom MYLOTARG

Konjugát protilátky s liečivom (ADC) MYLOTARG®



AML, akútna myeloblastová leukémia; CD33, cluster of differentiation-33

Indikácia lieku MYLOTARG®

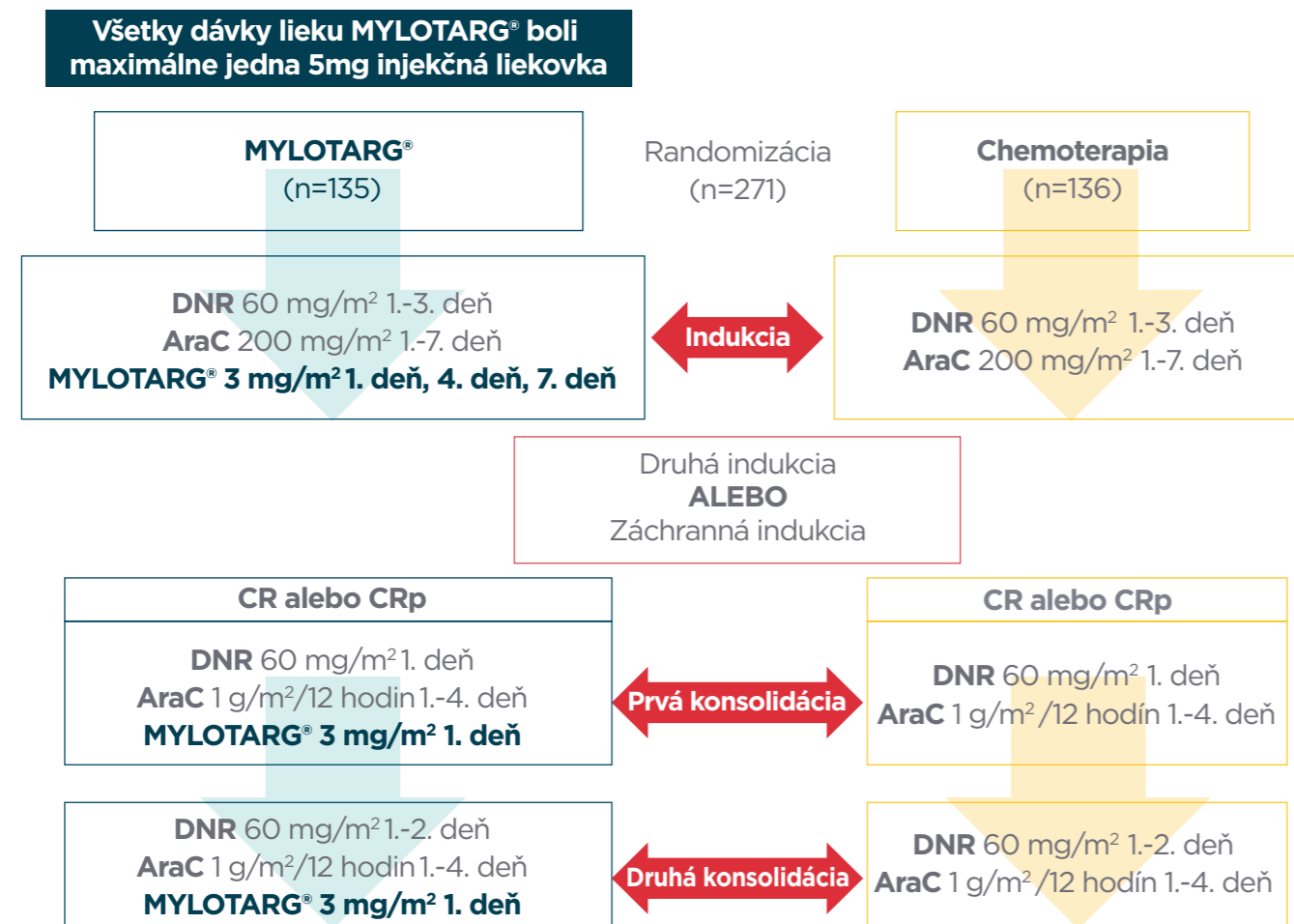
MYLOTARG je indikovaný s daunorubicínom (DNR) a cytarabínom (AraC) na kombinovanú liečbu pacientov vo veku 15 rokov a starších s predtým neliečenou *de novo* CD33 pozitívnou akútnou myeloblastovou leukémiou (AML), okrem akútnej promyelocytovej leukémie (APL).²

1. Lambert J et al. *Haematologica* 2018;doi:10.3324/haematol.2018.188888
2. MYLOTARG® - Súhrn charakteristických vlastností lieku 10/2019 (SPC)
3. Ricart AD. *Clin Cancer* 2011;17:6417-6427
4. Ehninger A et al. *Blood Cancer J* 2014;4:e218
5. Garnache-Ottou F et al. *Blood* 2005;105:1256-1264

Klinické skúšanie ALFA-0701

Dizajn štúdie¹

Klinické skúšanie ALFA-0701 bolo klinické skúšanie fázy III, ktoré hodnotilo účinnosť a bezpečnosť frakcionovaného dávkovania lieku MYLOTARG® v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s chemoterapiou samotnou u pacientov s predtým neliečenou, *de novo* AML.



Primárny cieľ	➤ EFS
Sekundárny cieľ	➤ RFS
	➤ ORR: CR/CRp
	➤ OS
	➤ Bezpečnosť

AraC, cytarabín; CR, kompletná remisia; CRp, kompletná remisia s neúplnou obnovou počtu trombocytov; DNR, daunorubicín; EFS, prežívanie bez príhody; ORR, celková miera odpovede; OS, celkové prežívanie; RFS, prežívanie bez relapsu

1. Lambert J et al. *Haematologica* 2018;doi:10.3324/haematol.2018.188888

Charakteristiky pacientov¹

Charakteristiky pacientov v populácii mITT boli medzi liečebnými ramenami rovnomerne rozdelené, s výnimkou pohlavia.

	MYLOTARG® (n=135)	Chemoterapia (n=136)
Vek, roky		
Medián (rozmedzie)	62 (50-70)	61 (50-70)
Muži, n (%)	74 (54,8)	60 (44,1)
ECOG výkonnostný stav, n (%)		
0-1	121 (89,6)	117 (86,0)
≥2	14 (10,4)	18 (13,2)
CD33 expresia (pozitivita)		
N	100	94
<30%, n (%)	17 (12,6)	20 (14,7)
≥30%, n (%)	83 (61,5)	74 (54,4)
<70%, n (%)	37 (27,4)	31 (22,8)
≥70%, n (%)	63 (46,7)	63 (46,3)
Cytogenetika, n (%)*		
Priaznivá	3 (2,2)	6 (4,4)
Intermediárna	91 (67,4)	89 (65,4)
Nepriaznivá	27 (20,0)	30 (22,1)

*Hodnotené Centre Hospitalier de Versailles
ECOG, Východná skupina pre spoluprácu v onkológii

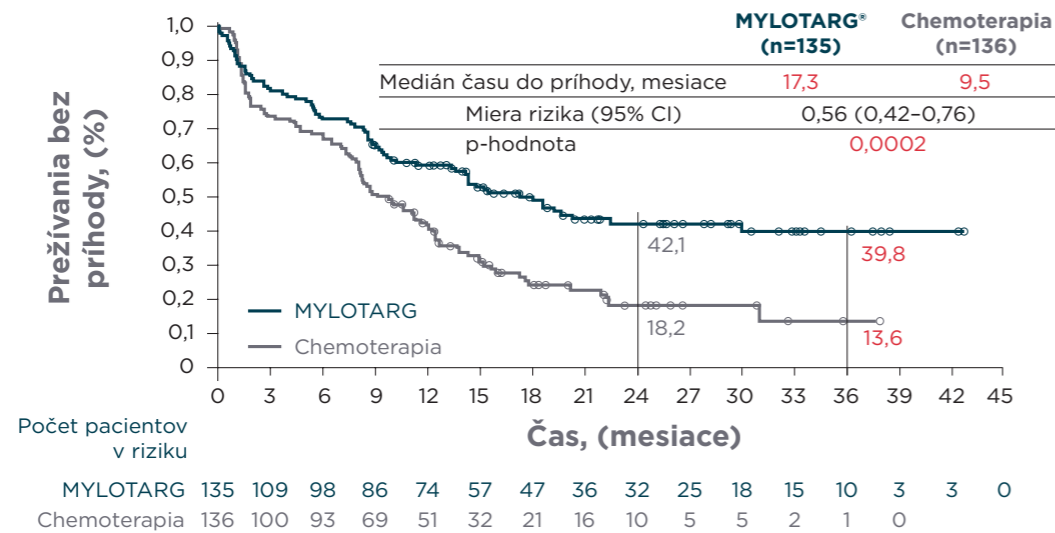
1. Lambert J et al. *Haematologica* 2018;doi:10.3324/haematol.2018.188888

Klinická účinnosť lieku MYLOTARG®

Miera prežívania bez príhody (EFS)*

Medián EFS bol signifikantne dlhší, pokiaľ bol ku štandardnej chemoterapii pridaný liek MYLOTARG® (17,3 mesiaca vs. 9,5 mesiaca [HR 0,562; p = 0,0002]).¹

Po 3 rokoch preživalo 39,8% pacientov v ramene s liekom MYLOTARG®.¹

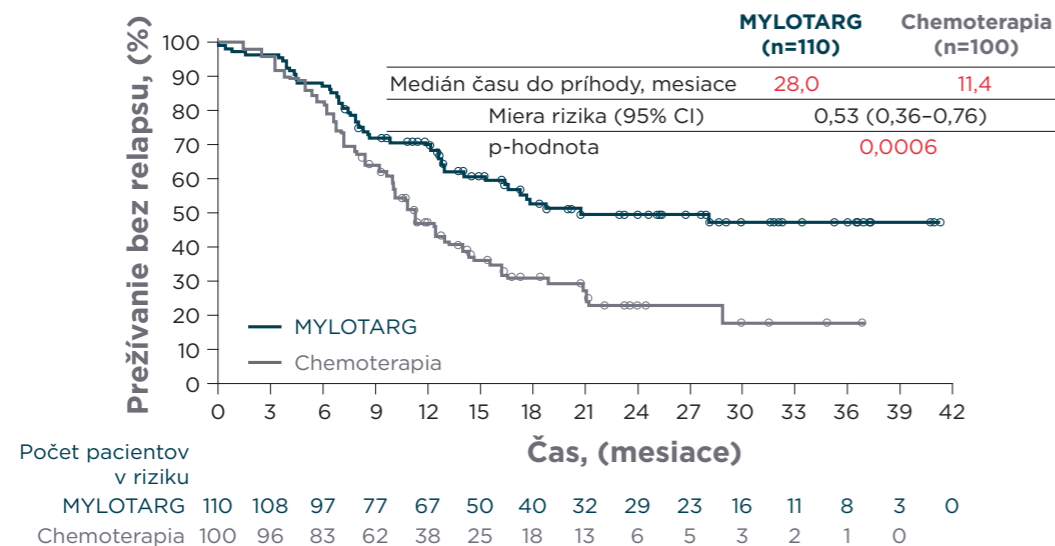


* Definované ako čas od randomizácie do relapsu, smrti z akejkoľvek príčiny alebo nedosiahnutia CR alebo CRp¹
CI, interval spoľahlivosti; CR, kompletná remisia, CRp, kompletná remisia s neúplnou obnovou počtu trombocytov, HR, miera rizika
Graf prevzatý z SPC lieku MYLOTARG®, 2018

Miera prežívania bez relapsu (RFS)*

RFS bolo signifikantne dlhšie, pokiaľ bol ku štandardnej chemoterapii pridaný liek MYLOTARG® v porovnaní so štandardnou chemoterapiou samotnou (medián RFS bol 28,0 mesiaca vs. 11,4 mesiaca [HR 0,53; p = 0,0006]).¹

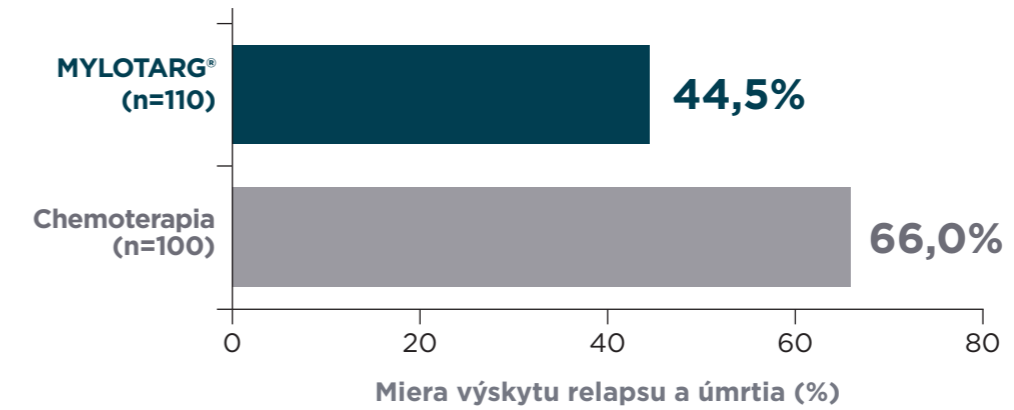
Pridanie lieku MYLOTARG® ku štandardnej chemoterapii viedlo ku 47%-nej redukcii rizika príhody.¹



Grafy prevzaté z Lambert J et al. *Haematologica* 2018;doi:10.3324/haematol.2018.188888

1. Lambert J et al. *Haematologica* 2018;doi:10.3324/haematol.2018.188888

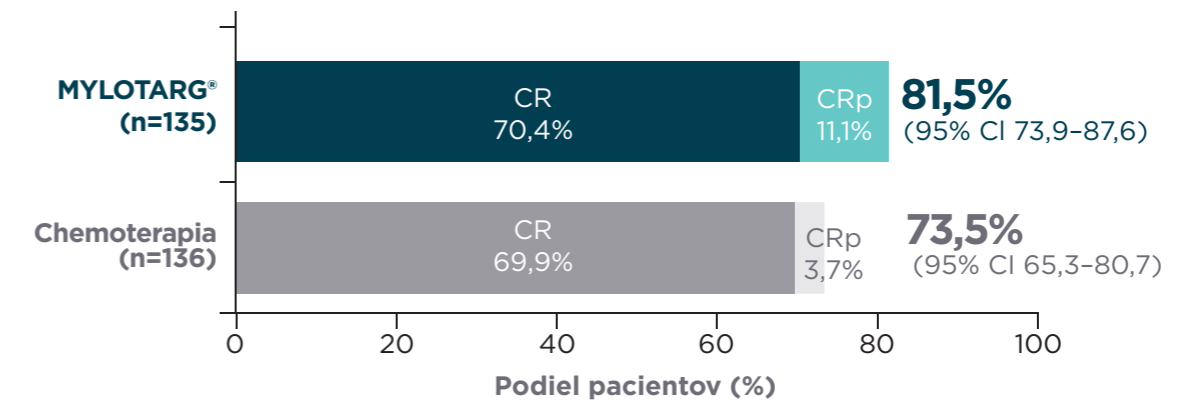
Pridanie lieku MYLOTARG® ku štandardnej chemoterapii viedlo k redukcii výskytu relapsu a smrti u respondérov o viac ako 20%.



* Definované ako čas od dosiahnutia CR alebo CRp do dátumu relapsu alebo úmrtia²
CI, interval spoľahlivosti; CR, kompletná remisia, CRp, kompletná remisia s neúplnou obnovou počtu trombocytov, HR, miera rizika, RFS, prežívanie bez relapsu
Lambert J et al. *Haematologica* 2018;doi:10.3324/haematol.2018.188888

Celková miera odpovede (ORR)

CR/CRp dosiahlo 81,5% pacientov užívajúcich liek MYLOTARG® v kombinácii so štandardnou indukčnou chemoterapiou; nebol však pozorovaný žiadny signifikantný rozdiel medzi oboma ramenami v ORR (p = 0,15).¹



Rozdiel rizík: 7,95; (95% CI -3,79, 19,85); p=0,15²

CI, interval spoľahlivosti; CR, kompletná remisia; CRp, kompletná remisia s neúplnou obnovou počtu trombocytov; ORR, celková miera odpovede

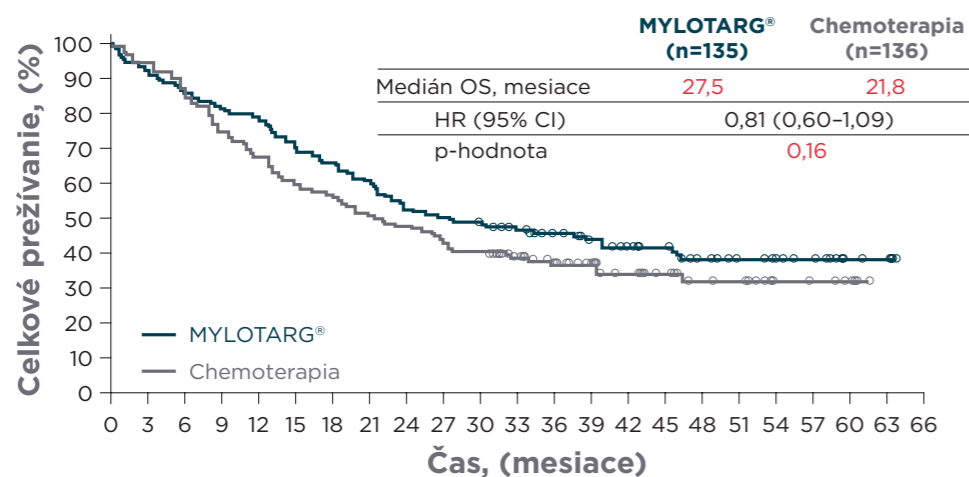
1. Lambert J et al. *Haematologica* 2018;doi:10.3324/haematol.2018.188888

2. MYLOTARG® - Suhrn charakteristických vlastností lieku 10/2019 (SPC)

Medián celkového prežívania (OS)

Medián OS bol pri podávaní lieku MYLOTARG® v kombinácii so štandardnou indukčnou chemoterapiou 27,5 mesiaca, pri podávaní štandardnej chemoterapie samotnej bol medián OS 21,8 mesiaca, tento rozdiel však nedosiahol štatistickú významnosť [HR 0,81; 95% CI: 0,60-1,09; dvostranná hodnota p = 0,16].^{1,2}

- Pri liečbe liekom MYLOTARG® v kombinácii so štandardnou indukčnou chemoterapiou sa znížilo riziko úmrtia o 19% v porovnaní s liečbou štandardnou indukčnou chemoterapiou samotnou^{1,2}



Pacienti v riziku

MYLOTARG® 135 124 118 110 105 95 89 82 71 68 64 58 51 45 39 36 25 20 18 13 5 4 0
Chemoterapia 136 128 118 102 92 81 77 69 65 58 55 46 36 29 23 18 18 12 6 5 3 0

CI, interval spoľahlivosti; HR, miera rizika; OS, celkové prežívanie

Graf prevzatý z Lambert J et al. Haematologica 2018;doi:10.3324/haematol.2018.188888

Bezpečnosť lieku MYLOTARG®

Pridanie lieku MYLOTARG® ku štandardnej chemoterapii ponúka akceptovateľný bezpečnostný profil s celkovo priaznivým pomerom prínosov a rizík.¹

Vybrané nežiaduce účinky z akejkoľvek príčiny v populácii liečenej per protocol¹

	MYLOTARG® (n=131), n (%)	Chemoterapia (n=137), n (%)
Infekcie: Závažné (stupeň ≥3)	102 (77,9)	106 (77,4)
Hemorágia: Všetky stupne (stupeň ≥1)	118 (90,1)	107 (78,1)
Stupeň 3	23 (17,6)	12 (8,8)
Stupeň 4	4 (3,1)	0
Stupeň 5	3 (2,3)	1 (0,7)
VOD: Všetky stupne (stupeň ≥1)	6 (4,6)	2 (1,5)
Stupeň 3	2 (1,5)	1 (0,7)
Stupeň 4	1 (0,8)	1 (0,7)
Stupeň 5	2 (1,5)	0

1. Lambert J et al. Haematologica 2018;doi:10.3324/haematol.2018.188888
2. MYLOTARG® - Suhrn charakteristických vlastností lieku 10/2019 (SPC)

Závažné, liečbu vyžadujúce, nežiaduce účinky z akejkoľvek príčiny vyskytujúce sa u ≥2% pacientov v populácii liečenej per protocol¹

Nežiaduce účinky (≥2%)	MYLOTARG® (n=131), n (%)	Chemoterapia (n=137), n (%)
Akýkoľvek závažný nežiaduci účinok	88 (67,2)	76 (55,5)
Trombocytopénia	34 (26,0)	6 (4,4)
Bronchopulmonálna aspergilóza	14 (10,7)	10 (7,3)
Septický šok	12 (9,2)	9 (6,6)
Febrilná aplázia kostnej drene	12 (9,2)	8 (5,8)
Bakteriálna sepsa	7 (5,3)	0
Akútne poškodenie obličiek	6 (4,6)	4 (2,9)
Pneumónia	5 (3,8)	6 (4,4)
Sepsa	5 (3,8)	4 (2,9)
Syndróm akútnej respiračnej tiesne	5 (3,8)	3 (2,2)
Sepsa zapríčinená Escherichia coli	5 (3,8)	1 (0,7)
Venookluzívna choroba pečene	5 (3,8)	0
AML	5 (3,8)	0
Hepatocelulárne poškodenie	4 (3,1)	2 (1,5)
Cholestatické poškodenie pečene	3 (2,3)	2 (1,5)
Febrilná neutropénia	3 (2,3)	1 (0,7)
Zápal sliznice	3 (2,3)	1 (0,7)
Progresia ochorenia	3 (2,3)	0
Sepsa zapríčinená enterokokom	3 (2,3)	0
Sepsa zapríčinená stafylokokom	2 (1,5)	5 (3,6)
Toxická kožná erupcia	1 (0,8)	3 (2,2)

Bližšie informácie o manažmente nežiaducich účinkov súvisiacich s liekom MYLOTARG® nájdete na strane 15.

1. Lambert J et al. Haematologica 2018;doi:10.3324/haematol.2018.188888

Dávkovanie a spôsob podania



Redukcia na <30 000/mm³

U pacientov s AML s hyperleukocytózou (počet leukocytov $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$) sa na zníženie počtu periférnych bielych krviniek (WBC) odporúča cytoredukcia, buď pomocou leukaferézy, perorálneho hydroxykarbamidu (hydroxyurey), alebo AraC s hydroxyureou alebo bez nej, a to 48 hodín pred podaním lieku MYLOTARG®.² **Informáciu o manažmente hyperleukocytózy nájdete na strane 20.**



Odporúčaná premedikácia

Na zmiernenie príznakov reakcie súvisiacej s infúziou sa odporúča 1 hodinu pred podaním lieku MYLOTARG® vykonať premedikáciu kortikosteroidmi, antihistaminikami a acetaminofénom (alebo paracetamolom).² **Informácie o manažmente reakcie súvisiacej s infúziou nájdete na strane 19.**



Je potrebné sledovať kompletný krvný obraz a hladinu ALT, AST, celkového bilirubínu a ALP.²

AML s nepriaznivou cytogenetikou

Účinnosť lieku MYLOTARG® bola preukázaná u pacientov s priaznivým a stredným rizikom podľa cytogenetiky, u pacientov s nepriaznivým rizikom podľa cytogenetiky je miera účinku neistá (viď bod 5.1. SPC).^{1,2} U pacientov liečených liekom MYLOTARG® v kombinácii s daunorubicínom a cytarabínom pre novodiagnostikovanú, *de novo* AML, u ktorých sú k dispozícii výsledky cytogenetického testovania, zvážte, či možné prínosy pokračovania v liečbe liekom MYLOTARG® prevažujú nad rizikom pre daného pacienta.²

Plán liečby²

Indukcia:

Odporúčané dávkovanie lieku MYLOTARG® je 3 mg/m² na dávku (**maximálne jedna 5 mg injekčná liekovka**) podaným infúzne počas 2 hodín v 1., 4. a 7. deň v kombinácii s DNR 60 mg/m²/deň podaným infúzne počas 30 minút v 1. až 3. deň a AraC 200 mg/m²/deň podaným kontinuálnou infúziou v 1. až 7. deň.

Frakcionované dávkovanie lieku MYLOTARG® (3, 3, 3 schéma)²

Deň	1	2	3	4	5	6	7
MYLOTARG® 3 mg/m²/dávka	▶			▶			▶
daunorubicín 60 mg/m²/deň	▶	▶	▶				
cytarabín 200 mg/m²/den	▶	▶	▶	▶	▶	▶	▶

Pokiaľ je potrebný druhý cyklus indukčnej liečby, liek MYLOTARG® sa počas tohto cyklu liečby nesmie podávať.

1. Lambert J et al. *Haematologica* 2018;doi:10.3324/haematol.2018.188888
2. MYLOTARG® - Súhrn charakteristických vlastností lieku 10/2019 (SPC)

2. MYLOTARG® - Súhrn charakteristických vlastností lieku 10/2019 (SPC)

Manažment nežiaducich účinkov lieku MYLOTARG®

Konsolidácia:

Pacientom, ktorí po indukčii dosiahli kompletnú remisiu (CR)*, môžu byť podané až 2 fázy konsolidačnej terapie pozostávajúce z i.v. DNR (60 mg/m² v 1. deň [prvá fáza] alebo počas 2 dní [druhá fáza]) v kombinácii s i.v. AraC (1 000 mg/m² každých 12 hodín, podávaným v 2-hodinovej infúzii v 1. až 4. deň) a intravenóznym liekom MYLOTARG® (**3 mg/m²/dávka podaným v 2-hodinovej infúzii až do maximálnej dávky jednej 5 mg injekčnej liekovky v 1. deň**).

Konsolidácia 1

Deň	1	2	3	4	5	6	7
MYLOTARG 3 mg/m ²	▶						
daunorubicín 60 mg/m ² /deň	▶						
cytarabín 1000 mg/m ² /12 hodín/deň	▶	▶	▶	▶			

Konsolidácia 2

Deň	1	2	3	4	5	6	7
MYLOTARG 3 mg/m ²	▶						
daunorubicín 60 mg/m ² /deň	▶	▶					
cytarabín 1000 mg/m ² /12 hodín/deň	▶	▶	▶	▶			

S ohľadom na individuálnu bezpečnosť a znášanlivosť sa odporúča úprava dávkovania lieku MYLOTARG®. Liečba niektorých nežiaducich účinkov môže vyžadovať prerušenie alebo trvalé ukončenie liečby liekom MYLOTARG®.

* Definovanú počtom blastov v normocelulárnej kostnej dreni nižším ako 5% a absolútnym počtom neutrofilov (ANC) vyšším ako 1,0 × 10⁹ buniek/l s počtom trombocytov 100 × 10⁹/l alebo vyšším v periférnej krvi nezávisle od podania krvnej transfúzie

Hepatotoxicita vrátane VOD

U pacientov liečených liekom MYLOTARG® bola hlásená hepatotoxicita vrátane život ohrozujúceho a niekedy smrteľného zlyhania pečene a VOD/SOS.

Výskyt abnormálnych výsledkov pečeňových funkcií u pacientov užívajúcich MYLOTARG®¹

	N	Všetky stupne, %	Stupeň 3/4, %
Zvýšená hodnota AST	129	89,2	14,0
Zvýšená hodnota ALP	128	79,7	13,3
Zvýšená hodnota ALT	129	78,3	10,9
Zvýšený krvný bilirubín	126	51,6	7,1

ALP, alkalická fosfatáza; ALT, alanínaminotransferáza; AST, aspartátaminotransferáza

Incidenca VOD u pacientov užívajúcich MYLOTARG®¹

	MYLOTARG® (n=131)	Chemoterapia (n=137)
Celkový počet pacientov s VOD (všetky stupne), n (%)	6 (4,6)	2 (1,5)
Stupeň 3, n (%)	2 (1,5)	1 (0,7)
Stupeň 4, n (%)	1 (0,8)	1 (0,7)
Stupeň 5, n (%)	2 (1,5)	0

VOD, venookluzívna choroba

U pacientov v ramene s liekom MYLOTARG®²

- ▶ Dve príhody VOD boli smrteľné
- ▶ Päť príhod VOD nastalo počas 28 dní po podaní akejkoľvek dávky lieku MYLOTARG®
- ▶ Jedna príhoda VOD nastala >28 dní po podaní poslednej dávky lieku MYLOTARG®
- ▶ Medián doby do výskytu VOD od podania poslednej dávky lieku MYLOTARG® bol 9 dní

U pacientov v ramene s chemoterapiou²

- Výskyt VOD bol tiež hlásený u 2 pacientov, ktorí pôvodne užívali chemoterapiu a následne po relapse užívali liek MYLOTARG® ako následnú terapiu
 - U oboch týchto pacientov sa VOD vyskytla za viac než 28 dní po poslednej dávke v rámci liečby liekom MYLOTARG®
 - U jedného z týchto pacientov sa VOD vyskytla za 25 dní po následnej HSCT

Sledovanie a liečba²

- Kvôli riziku VOD/SOS je potrebné pozorne sledovať prejavy a príznaky VOD/SOS. Môže medzi ne patriť zvýšenie hladiny ALT, AST, celkového bilirubínu a alkalické fosfatázy, ktoré je potrebné sledovať pred každou dávkou lieku MYLOTARG®, hepatomegália (ktorá môže byť bolestivá), rýchly prírastok hmotnosti a ascites
- Monitorovanie iba hladiny celkového bilirubínu nemusí identifikovať všetkých pacientov, ktorým hrozí riziko VOD/SOS
- U všetkých pacientov by mali byť sledované pečeňové testy vrátane ALT, AST, celkového bilirubínu a ALP pred každou dávkou lieku MYLOTARG®
- U pacientov, u ktorých sa objavia abnormálne výsledky pečeňových testov, sa odporúča častejšie monitorovanie hodnôt pečeňových testov a klinických prejavov a príznakov hepatotoxicity
- U pacientov, ktorí pokračujú s HSCT, sa počas obdobia po HSCT podľa potreby odporúča podrobné sledovanie výsledkov pečeňových testov
- Nezistila sa žiadna definitívna súvislosť medzi VOD a časom HSCT vo vzťahu k vyšším dávkam lieku MYLOTARG® pri monoterapii, avšak štúdia ALFA-0701 odporúča, aby medzi poslednou dávkou lieku MYLOTARG® a HSCT uplynuli 2 mesiace

Úpravy dávkovania²

U pacientov s poruchou funkcie pečene definovanou ako hladina celkového bilirubínu $\leq 2 \times$ horná hranica normy (ULN) a hladina aspartátaminotransferázy (AST)/alanínaminotransferázy (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN sa nevyžaduje žiadna úprava počiatkovej dávky.

Toxicita	Úprava dávky
VOD/SOS	➤ Ukončíte podávanie lieku MYLOTARG® a postupujte podľa štandardných terapeutických postupov
Celkový bilirubín $>2 \times$ ULN a AST a/alebo ALT $>2,5 \times$ ULN	➤ Odložte podanie lieku MYLOTARG® do úpravy hladiny celkového bilirubínu na hodnoty $\leq 2 \times$ ULN a AST a ALT na $\leq 2,5 \times$ ULN pred podaním každej dávky ➤ Zvážte vynechanie plánovanej dávky, ak je oneskorená viac ako 2 dni medzi sekvenčnými infúziami

ALT, alanínaminotransferáza; AST, aspartátaminotransferáza; ULN, horná hranica normálu; VOD/SOS, venookluzívna choroba/sínusoidný obštrukčný syndróm

2. MYLOTARG® - Súhrn charakteristických vlastností lieku 10/2019 (SPC)

Myelosupresia a súvisiace komplikácie

V klinických štúdiách boli hlásené neutropénia, trombocytopenia, anémia, leukopénia, febrilná neutropénia, lymfopénia a pancytopenia, z ktorých niektoré boli život ohrozujúce alebo smrteľné.²

U niektorých pacientov boli hlásené komplikácie spojené s neutropéniou a trombocytopéniou vrátane infekcií a krvácania/hemoragických reakcií, v danom poradí:²

- Najčastejšími krvácajúcimi reakciami stupňa 3 boli epistaxa (1,5 %), hemoptýza (3,1%) a hematória (2,3 %)
- V súvislosti s liečbou bola u 2 (1,5 %) pacientov hlásená smrť na následky septického šoku
- Smrteľná závažná infekcia bola hlásená u 2 (1,5 %) pacientov

Výskyt myelosupresie u pacientov užívajúcich MYLOTARG®¹

	N	Všetky stupne, %	Stupeň 3/4, %
Trombocytopenia	131	100	100
Leukopénia	131	100	100
Anémia	130	100	86,2
Lymfopénia	129	98,5	90,7
Neutropénia	129	97,7	96,1

Výskyt závažnej perzistentnej trombocytopenie u pacientov užívajúcich MYLOTARG®^{1,2}

Trombocytopenia s počtom trombocytov $<50\,000/\text{mm}^3$ pretrvávajúca 45 dní po začatí liečby u pacientov odpovedajúcich na liečbu (CR a CRp).

	Rameno s liekom MYLOTARG®
S perzistentnou trombocytopéniou, n (%) [*]	22 (20,4)

^{*} Počet pacientov s pretrvávajúcou trombocytopéniou po akejkoľvek fáze

1. Lambert J et al. *Haematologica* 2018;doi:10.3324/haematol.2018.188888
2. MYLOTARG® - Súhrn charakteristických vlastností lieku 10/2019 (SPC)

Výskyt komplikácií súvisiacich s myelosupresiou u pacientov užívajúcich MYLOTARG® (n=131)^{1,2}

	Rameno s liekom MYLOTARG®	
	Všetky stupne*, %	Stupeň 3/4, %
Závažná infekcia†	77,9	76,3
Krvácanie	90,1	20,6

*Vrátane smrteľných následkov; †Stupeň ≥3

Sledovanie a liečba¹

- Pred každou dávkou lieku MYLOTARG® je potrebné vyšetriť úplný krvný obraz. Počas liečby je potrebné u pacientov sledovať prejavy a príznaky infekcie, krvácania/hemorágie alebo iných následkov myelosupresie
- Počas liečby a po liečbe je indikované bežné klinické a laboratórne kontrolné testovanie

Úpravy dávkovania²

Manažment pacientov s myelosupresiou môže vyžadovať odloženie dávky alebo trvalé ukončenie podávania lieku MYLOTARG®.

Toxicita	Úprava dávky
Perzistentná trombocytopenia (trombocyty < 100 000/mm ³ v deň plánovaného začiatku konsolidačnej fázy)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Odložte začiatok konsolidačnej fázy ➤ Pokiaľ sa počet trombocytov upraví do 14 dní odo dňa plánovaného začiatku konsolidačnej fázy na ≥ 100 000/mm³: začnite konsolidačnú liečbu ➤ Pokiaľ sa počet trombocytov upraví do 14 dní odo dňa plánovaného začiatku konsolidačnej fázy na < 100 000/mm³ a ≥ 50 000/mm³: liek MYLOTARG® nesmie byť znovu zaradený do liečby a konsolidačná liečba má pozostávať len z DNR a AraC ➤ Pokiaľ je počet trombocytov dlhšie ako 14 dní < 50 000/mm³ alebo pokiaľ sa počet trombocytov neupraví na ≥ 50 000/mm³, je potrebné prehodnotiť podanie konsolidačnej liečby a vykonať BMA na opätovné posúdenie stavu pacienta
Perzistentná neutropénia	➤ Ak sa počet neutrofilov neupraví do 14 dní odo dňa plánovaného začiatku konsolidačnej fázy na viac ako 500/mm ³ (14 dní po hematologickom zotavení po predchádzajúcom cykle), ukončite podávanie lieku MYLOTARG® (nepodávajte liek MYLOTARG® v konsolidačných cykloch)

AraC, cytarabín; BMA, aspirácia kostnej drene; DNR, daunorubicín.

Reakcie súvisiace s infúziou²

V klinických štúdiách s liekom MYLOTARG® boli hlásené reakcie súvisiace s infúziou vrátane anafylaxie.

Po uvedení lieku MYLOTARG® na trh boli hlásené smrteľné reakcie na infúziu.

Výskyt reakcií súvisiacich s infúziou u pacientov užívajúcich MYLOTARG®

	Všetky stupne, %	Stupeň 3/4, %
Reakcie súvisiace s infúziou*	7,6	3,6

*Hlásenie počas podávania lieku MYLOTARG® v monoterapii a po uvedení na trh

Sledovanie a liečba

- Infúzia lieku MYLOTARG® musí byť podávaná za podrobného klinického monitorovania zahŕňajúceho monitorovanie pulzu, krvného tlaku a teploty
- Liek MYLOTARG® je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok (dextran 40, sacharóza, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, dihydrogenfosforečnan sodný)
- 1 hodinu pred podaním dávky lieku MYLOTARG® sa odporúča premedikácia kortikosteroidmi, antihistaminikami a acetaminofénom (alebo paracetamolom)
- Medzi prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou môžu patriť horúčka, zimnica, menej často hypotenzia, tachykardia a respiračné príznaky, ktoré sa môžu vyskytnúť počas prvých 24 hodín od podania
- Pacientov je nutné monitorovať až do úplného vymiznutia prejavov

Úprava dávkovania

Toxicita	Úprava dávky
Reakcie súvisiace s infúziou	<p>Prerušte infúziu a podľa závažnosti príznakov podajte náležitú liečbu. Pacientov je nutné monitorovať až do úplného vymiznutia prejavov. Následne sa môže infúzia obnoviť</p> <p>V prípade závažných alebo život ohrozujúcich reakcií súvisiacich s infúziou zvážte trvalé ukončenie liečby.</p>

1. Lambert J et al. *Haematologica* 2018;doi:10.3324/haematol.2018.188888
2. MYLOTARG® - Súhrn charakteristických vlastností lieku 10/2019 (SPC)

2. MYLOTARG® - Súhrn charakteristických vlastností lieku 10/2019 (SPC)

Syndróm nádorového rozpadu (TLS)²

V klinických štúdiách s liekom MYLOTARG[®] bol hlásený život ohrozujúci alebo smrteľný TLS. Po uvedení lieku MYLOTARG[®] na trh boli hlásené smrteľné prípady TLS komplikovaného akútnym zlyhaním obličiek.

Výskyt TLS u pacientov užívajúcich MYLOTARG[®]

	Rameno s liekom MYLOTARG [®] Všetky stupne, %
TLS	1,5

TLS, syndróm nádorového rozpadu

Sledovanie a liečba

- U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky TLS a liečiť ich podľa štandardnej lekárskej praxe
- Na prevenciu vzniku hyperurikémie súvisiacej s rozpadom nádoru musia byť prijaté primerané opatrenia, ako je hydratácia, podávanie antihyperurikemických liekov (napr. alopurinolu) alebo iných liekov na liečbu hyperurikémie (napr. rasburikázy)
- U pacientov s AML s hyperleukocytózou (počet leukocytov $\geq 30\,000/\text{mm}^3$) sa odporúča 48 hodín pred podaním lieku MYLOTARG[®] na zníženie počtu periférnych bielych krviniek cytoredukcia buď leukaferézou, perorálnym podaním hydroxymočoviny alebo AraC s alebo bez hydroxymočoviny
- Pokiaľ sa na leukoredukciu použije AraC s alebo bez hydroxymočoviny u pacientov s predtým neliečenou *de novo* AML s hyperleukocytózou, ktorí dostávajú liek MYLOTARG[®] v kombinovanej liečbe, riadte sa nasledujúcou modifikovanou schémou podávania:

Úprava režimu z dôvodu liečby hyperleukocytózy pomocou AraC

Fáza liečby	MYLOTARG [®]	daunorubicín	cytarabín	hydroxymočovina
Indukcia	3 mg/m ² /dávku (maximálna dávka jedna 5mg injekčná liekovka) 3., 6. a 9. deň	60 mg/m ² /deň v 3. - 5. deň	200 mg/m ² /deň 1. - 7. deň	1. deň (podľa štandardnej lekárskej praxe)

AraC, cytarabín; DNR, daunorubicín

Iné závažné alebo život ohrozujúce nehematologické toxicity²

V prípade všetkých iných závažných alebo život ohrozujúcich nehematologických toxicít, ktoré nie sú uvedené vyššie, je potrebné dávku lieku MYLOTARG[®] upraviť nasledujúcim spôsobom:

- | | |
|---|---|
| Iné závažné alebo život ohrozujúce nehematologické toxicity | <ul style="list-style-type: none">➤ Odložte liečbu liekom MYLOTARG[®] do zotavenia na nie horší ako mierny stupeň závažnosti➤ Zvážte vynechanie plánovanej dávky, ak je oneskorená viac ako 2 dni medzi sekvenčnými infúziami |
|---|---|

Skrátená informácia o lieku

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

MYLOTARG 5 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka obsahuje 5 mg gemtuzumab ozogamicínu.

Lieková forma: prášok na infúzny koncentrát.

Charakteristika: Gemtuzumab ozogamicín je ADC zložený z monoklonálnej protilátky cielenej proti CD33, ktorá je kovalentne viazaná na N acetyl gama kalicheamicíndimetylhydrazid, ktorý je cytotoxickým produktom spôsobujúcim zlomy DNA, zastavenie bunkového cyklu a apoptickú bunkovú smrť.

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, iné antineoplastické látky, monoklonálne protilátky; kód ATC: L01XC05.

Indikácie: liečba *de novo* CD33 pozitívnej akútnej myeloblastovej leukémie, okrem APL, v kombinácii s daunorubicínom (DNR) a cytarabínom (AraC) u pacientov vo veku 15 rokov a starších.

Dávkovanie: *Indukcia:* Odporúčané dávkovanie lieku MYLOTARG je 3 mg/m² na dávku (maximálne jedna 5 mg injekčná liekovka) podaných infúzne počas 2 hodín v 1., 4. a 7. deň v kombinácii s DNR 60 mg/m²/deň podaným infúzne počas 30 minút v 1. až 3. deň a AraC 200 mg/m²/deň podaným kontinuálnou infúziou v 1. až 7. deň. MYLOTARG sa nesmie podávať počas druhej indukčnej liečby. Počas druhého indukčného cyklu sa smie podávať len DNR a AraC, a to s nasledovným odporúčaným dávkovaním: DNR 35 mg/m²/deň v 1. a 2. deň a AraC 1 g/m² každých 12 hodín v 1. až 3. deň. *Konsolidácia:* U pacientov, u ktorých dôjde po indukcii k úplnej remisii (CR), sa odporúčajú maximálne 2 konsolidačné fázy intravenózneho DNR (60 mg/m² počas 1 dňa [prvá fáza] alebo 2 dní [druhá fáza]) v kombinácii s intravenóznym AraC (1 000 mg/m² každých 12 hodín, podaným infúzne počas 2 hodín v 1. až 4. deň) a liekom MYLOTARG (3 mg/m² na dávku podaných infúzne v priebehu 2 hodín až do maximálnej dávky jednej 5 mg injekčnej liekovky v 1. deň).

Kontraindikácie: Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Špeciálne upozornenia: Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologických liekov má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku. Počas liečby bola u pacientov hlásená hepatotoxicita vrátane život ohrozujúceho a niekedy smrteľného zlyhania pečene a hepatálnej venookluzívnej choroby pečene/sínusoidného obštrukčného syndrómu. Zvýšené riziko rozvoja VOD/SOS mali pacienti, ktorí užívali MYLOTARG pred alebo po HSCT a pacienti so strednou alebo závažnou poruchou funkcie pečene. Ďalej sa môže pozorovať myelosupresia (neutropénia, trombocytopenia, anémia, leukopénia, febrilná neutropénia, lymfopénia a pancytopenia), reakcie súvisiace s infúziou (vrátane anafylaxie) a syndróm nádorového rozpadu. U pacientov s nepriaznivou genetikou je nutné zvážiť, či potenciálny prospech z pokračovania v liečbe liekom MYLOTARG, prevažuje nad rizikami pre daného pacienta. Ženám vo fertilnom veku alebo partnerom žien vo fertilnom veku je potrebné odporučiť, aby počas liečby liekom MYLOTARG používali 2 metódy účinnej antikoncepcie najmenej 7 mesiacov (ženy) alebo 4 mesiace (muži) po poslednej dávke.

Interakcie: S liekom MYLOTARG neboli vykonané žiadne klinické štúdie na liekové interakcie.

Nežiaduce účinky: V štúdií s kombinovanou liečbou boli klinicky významné závažné nežiaduce reakcie hepatotoxicita vrátane VOD/SOS (3,8 %), krvácanie (9,9 %), závažná infekcia (41,2%) a syndróm nádorového rozpadu (1,5 %). V štúdiách s monoterapiou patrili medzi klinicky významné závažné nežiaduce reakcie aj reakcie súvisiace s infúziou (2,5 %), trombocytopenia (21,7%) a neutropénia (34,3 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie (> 30%) v štúdií s kombinovanou liečbou boli krvácanie a infekcia. V štúdiách s monoterapiou zahŕňali najčastejšie nežiaduce reakcie (> 30%) pyrexiiu, nauzeu, infekciu, zimnicu, krvácanie, vracanie, trombocytopeniu, únavu, bolesť hlavy, stomatitídu, hnačku, bolesť brucha a neutropéniiu.

Gravidita a laktácia: MYLOTARG sa nesmie používať počas gravidity pokiaľ prínos pre matku neprevažuje nad potenciálnymi rizikami pre plod. Gravidné ženy alebo pacientky, ktoré otehotnejú počas užívania gemtuzumab ozogamicínu alebo liečení pacienti mužského pohlavia, ktorí sú partnermi gravidných žien, musia byť oboznámení s potenciálnym rizikom pre plod. Kvôli možným nežiaducim reakciám u dojčených detí nesmú ženy počas liečby liekom MYLOTARG a aspoň 1 mesiac po poslednej dávke dojčiť. Na základe neklinických nálezov môže byť liečbou gemtuzumab ozogamicínom narušená plodnosť u mužov a žien.

Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje: Pacienti môžu počas liečby MYLOTARGOM pociťovať únavu, závrat a bolesť hlavy.

Táto skrátená informácia o lieku je určená pre odbornú verejnosť. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred podaním lieku sa oboznámte s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC).

Dátum aktualizovania skrátenej informácie o lieku: Október 2019

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgicko

Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii: PFIZER Luxembourg SARL, o. z., tel.: +421 2 3355 5500

Upravené podľa SPC schváleného Európskou agentúrou pre lieky (EMA) dňa 21.10.2019.

Literatúra

1. Lambert J *et al.* *Haematologica* 2018;doi:10.3324/haematol.2018.188888
2. MYLOTARG®. Súhrn charakteristických vlastností lieku 10/2019 (SPC)
3. Ricart AD. Antibody-drug conjugates of calicheamicin derivative: Gemtuzumab ozogamicin and inotuzumab ozogamicin. *Clin Cancer* 2011;17:6417-6427
4. Ehninger A, Kramer M, Röllig C *et al.* Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2014;4:e218
5. Garnache-Ottou F, Chaperot L, Biichle S *et al.* Expression of the myeloid-associated marker CD33 is not an exclusive factor for leukemic plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2005;105:1256-1264

