

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
03.09.2020 № 2017
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18298/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
03.05.2022 № 725

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
МАЙЛОТАРГ
(MYLOTARG)

Склад:

діюча речовина: gemtuzumab;

1 флакон містить 4,5 мг гемтузумабу озогаміцину;

допоміжні речовини: сахароза, декстран 40, натрію хлорид, натрію дигідрофосфат моногідрат, динатрію гідрофосфат безводний.

Лікарська форма. Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізована маса або порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла.

Код АТХ L01XC05.

Фармакологічні властивості.

Гемтузумаб озогаміцин являє собою кон'югат антитіла з лікарським засобом (antibody-drug conjugate, ADC), що складається з моноклонального антитіла до антигену CD33 (hP67.6; рекомбінантний гуманізований імуноглобулін [Ig] G4, каппа-антитіло, що виробляється культурою клітин ссавців у клітинах NS0), ковалентно зв'язаного із цитотоксичним засобом N-ацетил-гамма-каліхеаміцином. Гемтузумаб озогаміцин складається з кон'югованого та некон'югованого гемтузумабу. Кон'юговані молекули відрізняються кількістю активованих фрагментів похідного каліхеаміцину, приєднаних до гемтузумабу. Кількість кон'югованих похідних каліхеаміцину на молекулу гемтузумабу варіюється від переважно нуля до 6 із середнім вмістом від 2 до 3 молей похідного каліхеаміцину на моль гемтузумабу..

Механізм дії

Антитіло hP67.6 розпізнає антиген CD33 людини. Невелика молекула N-ацетил-гамма-каліхеаміцин – цитотоксичний засіб, який ковалентно зв'язаний з антитілом за допомогою лінкера. Результати доклінічних досліджень вказують на те, що протипухлинна активність гемтузумабу озогаміцину обумовлена зв'язуванням ADC з пухлинними клітинами, що експресують антиген CD33, з подальшою інтерналізацією комплексу ADC-CD33, а також внутрішньоклітинним вивільненням N-ацетил-гамма-каліхеаміцину, диметилгідрозиду через гідролітичне розщеплення лінкера. Активация N-ацетил-гамма-каліхеаміцину диметилгідрозиду індукує дволанцюгові розриви ДНК з подальшою індукцією зупинки клітинного циклу та апоптичної загибелі клітин.

КЕРІВНИК РЕ
 ТОРГОВОГО ВІДДІ
 Т.Ю.ІЛЬЧЕНКО

Фармакодинаміка.

Для максимальної доставки каліхеаміцину до лейкозних бластних клітин потрібен високий рівень сатурації антигенних маркерів CD33. У ході різних досліджень після застосування гемтузумабу озогаміцину в дозах ≥ 2 мг/м² спостерігалася майже максимальна периферична сатурація CD33.

У випадку застосування дози 9 мг/м² гемтузумабу озогаміцину (2 дози з інтервалом у 14 днів) ризик розвитку венооклюзивної хвороби печінки (BOX) підвищується з підвищенням концентрації C_{max} першої дози гемтузумабу озогаміцину. Підвищення кількості випадків BOX частіше спостерігалася у пацієнтів з попередньою трансплантацією стовбурових клітин.

Клінічні дослідження

Вперше діагностований CD33-позитивний гострий мієлолейкоз (ГМЛ).

Дослідження ALFA-0701

Застосування препарату Майлотарг у комбінації з хіміотерапією оцінювали в рамках дослідження ALFA-0701 (NCT00927498), багатоцентрового рандомізованого відкритого дослідження фази 3 за участю 271 пацієнта з вперше діагностованим *de novo* ГМЛ віком від 50 до 70 років. Пацієнти були рандомізовані (1 : 1) для отримання індукційної терапії, що включала даунорубіцин (60 мг/м² у дні 1–3) і цитарабін (200 мг/м² у дні 1–7) (DA) із застосуванням (n = 135) або без застосування (n = 136) препарату Майлотарг у дозі 3 мг/м² (не більше ніж один флакон) у дні 1, 4 та 7. Пацієнти, які не досягли відповіді після першого циклу індукційної терапії, мали змогу пройти другий цикл індукційної терапії із застосуванням тільки даунорубіцину (35 мг/м²/добу в дні 1 та 2) і цитарабіну (1 г/м² кожні 12 годин у дні 1–3) без застосування препарату Майлотарг. Пацієнти з відповіддю отримували консолідаційну терапію, що складалася з 2 курсів і включала даунорубіцин (60 мг/м² у день 1 курсу 1; 60 мг/м² у дні 1 та 2 курсу 2) і цитарабін (1 г/м² кожні 12 годин у дні 1–4) із застосуванням або без застосування препарату Майлотарг у дозі 3 мг/м² (не більш ніж один флакон) у день 1 згідно з результатами початкової рандомізації. Пацієнти, у яких спостерігалася ремісія, також були придатні для алогенної трансплантації. Було рекомендовано дотримуватися інтервалу щонайменше у 2 місяці між останньою дозою препарату Майлотарг і проведенням трансплантації.

Медіанний вік пацієнтів становив 62 роки (діапазон: 50–70 років), популяція включала 137 жінок та 134 чоловіки, у 88 % пацієнтів показник загального стану за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) на вихідному рівні становив від 0 до 1. Вихідні характеристики були збалансовані між групами лікування, за виключенням статі — частка чоловіків у групі препарату Майлотарг (55 %) була вище, ніж у групі DA (44 %). Загалом, у 59 %, 65 % та 70 % пацієнтів був задокументований сприятливий/проміжний ризик, а у 33 %, 27 % та 21 % пацієнтів був високий/несприятливий ризик за критеріями Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Європейської мережі з вивчення лейкозів (ELN) і класифікації цитогенетичного ризику відповідно. Експресію антигену CD33 на бластних клітинах ГМЛ за результатами протокової цитометрії, гармонізованими на основі результатів місцевої лабораторії, було визначено загалом у 194 з 271 пацієнта (72 %). У декількох пацієнтів (14 %) спостерігалася низька експресія антигену CD33 (< 30 % бластних клітин), але в жодного пацієнта не спостерігалася відсутності експресії антигену CD33.

Ефективність оцінювали на підставі виживаності без подій (ВБП), розрахованої від дати рандомізації до дати безуспішності індукційної терапії, рецидиву або летального наслідку через будь-яку причину. Відповідно до протоколу, безуспішність індукційної терапії визначалася як недодержання пацієнтом повної ремісії (ПР) або повної ремісії з нецільним відновленням тромбоцитів (ПРт) протягом індукційної терапії, а дата безуспішності індукційної терапії визначалася як дата аналізу кісткового мозку після останнього курсу індукційної терапії. Медіанна ВБП становила 17,3 місяця в групі препарату Майлотарг порівняно з 9,5 місяця в контрольній групі; відношення ризиків (ВР) становило 0,56 (95% ДІ: 0,42–0,76); р-значення за 2-стороннім лог-ранговим критерієм становило < 0,001.

КЕРІВНИК РЕЦЕНЗІЙНОГО ВІДДІЛУ
Т.Ю.ІЛЬЧЕНКО

За результатами пошукового аналізу ВБП (розрахованої до досягнення ПР протягом індукційної терапії, рецидиву або летального наслідку через будь-яку причину із застосуванням дати рандомізації як дати безуспішності індукційної терапії) медіанна ВБП становила 13,6 місяця у випадку препарату Майлотарг у комбінації з DA та 8,8 місяця у випадку тільки DA, ВР становило 0,68 (95% ДІ: 0,51–0,91).

Дослідження AAML0531

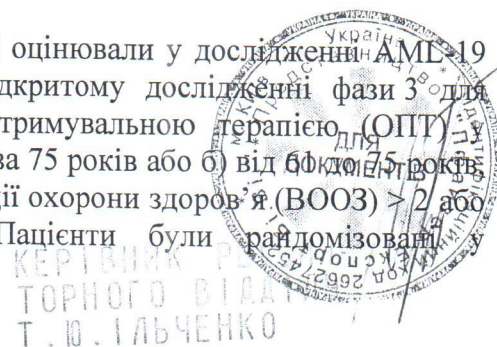
Застосування препарату Майлотарг у комбінації з хіміотерапією оцінювали в ході дослідження AAML0531 (NCT00372593), багатоцентрового рандомізованого дослідження за участю 1063 пацієнтів з уперше діагностованим ГМЛ у віці від 0 до 29 років. Пацієнти були рандомізовані для отримання 5 циклів хіміотерапії без додавання або з додаванням однієї дози препарату Майлотарг (3 мг/м²/доза), який призначали один раз у день 6 циклу 1 індукційної терапії та один раз у день 7 циклу 2 інтенсифікаційної терапії. Усі пацієнти переходили до циклу 2 індукційної терапії незалежно від статусу ремісії після циклу 1 індукційної терапії. За відсутності активного захворювання було рекомендовано досягти кількості нейтрофілів (АКН) $> 1 \times 10^9/\text{л}$ та кількості тромбоцитів $> 75 \times 10^9/\text{л}$ перед початком наступних циклів терапії. Пацієнти, у яких не настала ремісія після циклу 2 індукційної терапії, повністю припиняли лікування за протоколом. Усі інші пацієнти переходили до циклу 1 інтенсифікаційної терапії. Пацієнти з високим та проміжним ризиком захворювання, які мали 5/6 або 6/6 підібраних сімейних донорів (ПСД), переходили то ТГСК після циклу 1 інтенсифікаційної терапії. Пацієнти з високим ризиком захворювання переходили до ТГСК від альтернативного донора за відсутності ПСД. Усі пацієнти з низьким ризиком захворювання та будь-які пацієнти з високим та проміжним ризиком захворювання, які не мали підходящих донорів, переходили до циклу 2 інтенсифікаційної терапії з препаратом Майлотарг або без нього відповідно до їхньої початкової рандомізації з наступним переходом до циклу 3 інтенсифікаційної терапії. Усі пацієнти в стані ремісії мали перейти до циклу 2 інтенсифікаційної терапії або до аlogenної ТГСК. У циклі 2 інтенсифікаційної терапії пацієнти отримували препарат Майлотарг відповідно до їхньої початкової рандомізації. Пацієнти в стані ремісії після циклу 2 інтенсифікаційної терапії переходили до циклу 3 інтенсифікаційної терапії.

Було рандомізовано 532 пацієнтів до групи препарату Майлотарг і хіміотерапії та 531 пацієнта до групи тільки хіміотерапії. Загалом 94 % пацієнтів були у віці молодше 18 років, а 6 % були дорослими; медіанний вік становив 9,0 року (діапазон від 0 до 29 років). Серед пацієнтів було 49 % чоловіків, 51 % жінок, 73 % представників європеїдної раси, 11 % представників негроїдної раси, 5 % азіатів, 11 % інших расових груп або з неуточненою расою та 18 % латиноамериканців. Розподіл пацієнтів у кожній групі ризику захворювання: низький ризик (23 % порівняно з 23 %), проміжний ризик (57 % порівняно з 57 %) і високий ризик (15 % порівняно з 17 %).

Докази на підтримку ефективності були представлені у вигляді виживаності без подій (ВБП), яка вимірювалася від дати включення в дослідження до неефективності індукційної терапії, рецидиву або смерті з будь-якої причини. Неефективність індукційної терапії визначалась як нездатність досягти повної відповіді наприкінці циклу 2 індукційної терапії, а дата неефективності індукційної терапії визначалась як день 1 дослідження. Відношення ризиків для ВБП складало 0,84 (95 % ДІ: 0,71–0,99). Розрахунковий відсоток пацієнтів, у яких протягом 5 років не настане неефективність індукційної терапії, рецидив або смерть, складав 48 % (95 % ДІ: 43–52 %) у групі препарату Майлотарг і хіміотерапії порівняно із 40 % (95 % ДІ: 36–45 %) у групі тільки хіміотерапії.

Дослідження AML-19

Застосування препарату Майлотарг у формі монотерапії оцінювали у дослідженні AML-19 (NCT00091234), багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні фази 3^{ої} для порівняння препарату Майлотарг з оптимальною підтримувальною терапією (ОПТ) у пацієнтів з вперше діагностованим ГМЛ віком а) більше за 75 років або б) від 60 до 75 років, які мали показник загального стану Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) > 2 або не бажали отримувати інтенсивну хіміотерапію. Пацієнти були рандомізовані



співвідношенні 1 : 1 та стратифіковані за віком (61–75 років проти 76–80 років проти ≥ 81 років), CD33-позитивним статусом бластних клітин кісткового мозку ($< 20\%$ проти $20\text{--}80\%$ проти $> 80\%$ проти невідомо), початковою кількістю лейкоцитів ($< 30 \times 10^9/\text{л}$ проти $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$), показником загального стану ВООЗ (0–1 проти 2 проти 3–4) та установою.

Протягом індукційної терапії пацієнтам вводили препарат Майлотарг у дозі $6 \text{ мг}/\text{м}^2$ у день 1 та в дозі $3 \text{ мг}/\text{м}^2$ у день 8. Пацієнти без ознак прогресування захворювання або значної токсичності після індукційної терапії із застосуванням препарату Майлотарг отримували подальшу терапію в амбулаторних умовах, яка включала до 8 курсів лікування із застосуванням препарату Майлотарг у дозі $2 \text{ мг}/\text{м}^2$ у день 1 кожні 4 тижні. Пацієнти продовжували терапію, якщо в них не спостерігалось значної токсичності, рецидиву або прогресування захворювання. ОПТ включала стандартну підтримувальну терапію та застосування гідроксисечовини або інших антиметаболітів як паліативної терапії.

Загалом, було рандомізовано 118 пацієнтів для отримання лікування препаратом Майлотарг та 119 пацієнтів для отримання ОПТ. Загалом, медіанний вік пацієнтів становив 77 років (діапазон: 62–88 років), у більшості пацієнтів (65 %) показник загального стану ВООЗ на вихідному рівні становив від 0 до 1. Вихідні характеристики були збалансовані між групами лікування, за виключенням статі та цитогенетики. Порівняно з групою ОПТ у групі препарату Майлотарг була більша частка жінок (52 % порівняно з 39 %) і пацієнтів із цитогенетичним ризиком сприятливого/проміжного прогнозу (50 % порівняно з 38 %). Частка пацієнтів з несприятливою цитогенетикою була подібною в обох групах (28 % порівняно з 27 %). У групі препарату Майлотарг дані із цитогенетики були відсутні в меншій частці пацієнтів (22 % порівняно з 35 %). Експресію антигену CD33 на бластних клітинах ГМЛ за результатами протокової цитометрії, проведеної у центральній лабораторії, було визначено у 235 з 237 пацієнтів (99 %); у 10 % пацієнтів рівень експресії антигену CD33 становив $< 20\%$.

Ефективність препарату Майлотарг оцінювали на підставі поліпшення загальної виживаності (ЗВ). Відношення ризиків (ВР) для ЗВ становило 0,69 (95% ДІ: 0,53–0,90); р-значення за 2-стороннім лог-ранговим критерієм становило 0,005. Медіанна ЗВ становила 4,9 місяця в групі препарату Майлотарг порівняно з 3,6 місяця в контрольній групі.

Рецидивуючий або рефрактерний CD33-позитивний ГМЛ

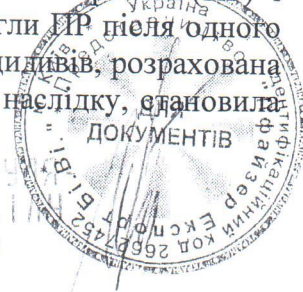
Дослідження MyloFrance-1

Ефективність застосування препарату Майлотарг як монотерапії оцінювали в рамках дослідження MyloFrance-1, непорівняльного відкритого дослідження фази 2 за участю дорослих пацієнтів з CD33-позитивним ГМЛ під час першого рецидиву. У дослідження не включали пацієнтів з вторинним лейкозом або попередньою аутологічною або аlogenною трансплантацією стовбурових клітин. Досліджуване лікування включало один курс застосування препарату Майлотарг у дозі $3 \text{ мг}/\text{м}^2$ у дні 1, 4 та 7. Консолідаційна терапія включала внутрішньовенне введення цитарабіну кожні 12 годин протягом 3 днів. Доза цитарабіну становила $3 \text{ г}/\text{м}^2$ для пацієнтів віком до 55 років та $1 \text{ г}/\text{м}^2$ для пацієнтів віком від 55 років та/або пацієнтів з кліренсом креатиніну $< 50 \text{ мл}/\text{хв}$. Після лікування препаратом Майлотарг допускалася трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), але було рекомендовано відкласти проведення ТГСК щонайменше на 90 днів після застосування препарату Майлотарг.

Лікування препаратом Майлотарг отримали 57 пацієнтів. Загалом, медіанний вік пацієнтів становив 64 роки (діапазон: 22–80 років). Медіанна тривалість першої ремісії становила 10 місяців. У сорока чотирьох пацієнтів (78 %) була цитогенетика проміжного ризику, а у 12 пацієнтів (22 %) — високого ризику.

Ефективність препарату Майлотарг оцінювали на підставі частоти повної ремісії (ПР) і тривалості ремісії. П'ятнадцять пацієнтів (26 %; 95% ДІ: 16–40 %) досягли ПР після одного курсу застосування препарату Майлотарг. Медіанна виживаність без рецидивів, розрахована від дати першої задокументованої ПР до дати рецидиву або летального наслідку, становила 11,6 місяця.

КЕРІВНИК РЕГІОНАЛЬНОГО ВІДІЛІ
Т.Ю.ІЛЬЧЕНКО



Фармакокінетика.

Клінічні дані з фармакокінетики (ФК) для схеми застосування дробних доз відсутні. У випадку дози 9 мг/м² гемтузумабу озогаміцину (2 дози з інтервалом у 14 днів) концентрація $C_{\max}$ після першої дози в пацієнтів, яким вводили 9 мг/м² гемтузумабу озогаміцину, становила 3,0 мг/л і підвищувалася до 3,6 мг/л після другої дози.

Розподіл.

N-ацетил-гамма-каліхеаміцин диметилгідрозид приблизно на 97 % зв'язується з білками плазми людини *in vitro*. За результатами популяційних аналізів ФК загальний об'єм розподілу антитіла hP67.6 (сума об'ємів V1 (6,31 л) та V2 (15,1 л)) у пацієнтів становив приблизно 21,4 л.

Виведення.

Кліренс (Cl) антитіла hP67.6 з плазми становив 0,35 л/год після першої дози та 0,15 л/год після другої дози; зменшення становило приблизно 60 %. Термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$) антитіла hP67.6 з плазми становив 62 години після першої дози та 90 годин після другої дози.

Метаболізм.

Результати досліджень *in vitro* показали, що N-ацетил-гамма-каліхеаміцин диметилгідрозид активно метаболізується, переважно через неферментне розщеплення дисульфідного фрагменту.

Окремі групи пацієнтів.

Вік, раса, стать, легке або помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну (Cl_{Cr}) за формулою Кокрофта–Голта 30–89 мл/хв) або легке порушення функції печінки не мали клінічно значущого впливу на фармакокінетику гемтузумабу озогаміцину. Фармакокінетика гемтузумабу озогаміцину в пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (Cl_{Cr} 15–29 мл/хв) або помірним (загальний білірубін від $> 1,5 \times$ ВМН (вища межа норми) до $3,0 \times$ ВМН) і тяжким порушенням функції печінки (загальний білірубін $> 3 \times$ ВМН) невідома.

Пацієнти літнього віку.

Застосування препарату Майлотарг у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном у дорослих пацієнтів з вперше діагнованим *de novo* ГМЛ підтримують результати рандомізованого контрольованого дослідження за участю 50 пацієнтів віком ≥ 65 років. Між цими пацієнтами та молодшими пацієнтами не спостерігалось загальних відмінностей у безпечності або ефективності препарату. Застосування препарату Майлотарг у формі монотерапії у дорослих пацієнтів з вперше діагнованим ГМЛ підтримують результати рандомізованого контрольованого дослідження за участю 118 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Майлотарг. Вік усіх пацієнтів перевищував 60 років, а вік 65 % пацієнтів перевищував 75 років. Загальних відмінностей в ефективності препарату залежно від віку пацієнтів не спостерігалось.

Застосування препарату Майлотарг у формі монотерапії для лікування рецидивуючого або рефрактерного ГМЛ підтримують результати непорівняльного дослідження за участю 27 пацієнтів віком від 65 років. Між цими пацієнтами та молодшими пацієнтами не спостерігалось загальних відмінностей в ефективності препарату. У пацієнтів літнього віку спостерігалася вища частота виникнення гарячки, а також інфекцій тяжкого або вищого ступеня тяжкості.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування вперше діагнованого CD33-позитивного гострого мієлоїдного лейкозу в дорослих і дітей віком від 1 місяця.

Лікування рецидивуючого або рефрактерного CD33-позитивного гострого мієлоїдного лейкозу в дорослих і дітей віком від 2 років.

Протипоказання.

Препарат Майлотарг протипоказаний пацієнтам у яких в анамнезі визначалася гіперчутливість до діючої речовини, компонентів або допоміжних речовин препарату.



Зареєстровані реакції включали анафілактичні реакції (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічні дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися.

Дослідження in vitro.

У клінічно значущих концентраціях гемтузумаб озогаміцин мав низький потенціал зазначених нижче взаємодій.

Інгібування ферментів цитохрому CYP450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4/5.

У клінічно значущих концентраціях N-ацетил-гамма-каліхеаміцин диметилгідрозид мав низький потенціал зазначених нижче взаємодій.

Інгібування ферментів цитохрому CYP450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4/5.

Індукція ферментів цитохрому CYP450: CYP1A2, CYP2B6 та CYP3A4.

Інгібування ферментів уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази (УДФ-ГТ): UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 та UGT2B7.

Інгібування транспортерів лікарських засобів: Р-глікопротеїн (Р-gp), білок резистентності раку молочної залози (BCRP), транспортери органічних аніонів (OAT)1 та (OAT)3, транспортер органічних катіонів (OCT)2, транспортні поліпептиди органічних аніонів (OATP)1B1 та OATP1B3.

Особливості застосування.

Гепатотоксичність, включно з венооклюзивною хворобою (ВОХ) печінки.

У пацієнтів, яким застосовували препарат Майлотарг як монотерапію або у складі комбінованої схеми з хіміотерапією, були зареєстровані випадки гепатотоксичності, включно з небезпечними для життя та іноді летальними випадками ВОХ (див. розділ «Побічні реакції»). У рамках дослідження ALFA-0701 випадки ВОХ були зареєстровані у 6 з 131 пацієнта (5 %) протягом або після лікування препаратом Майлотарг, або після подальшої трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Медіанний час від застосування препарату Майлотарг до виникнення ВОХ становив 9 днів (діапазон: 2–298 днів), 5 випадків виникли протягом 28 днів після будь-якої дози препарату Майлотарг, а 1 випадок виник більш ніж через 28 днів після останньої дози препарату Майлотарг. Три з 6 випадків ВОХ були летальними. Також ВОХ була зареєстрована у 2 пацієнтів контрольної групи дослідження ALFA-0701 після застосування в них препарату Майлотарг для лікування рецидивуючого ГМЛ.

У рамках дослідження MyloFrance-1 (Майлотарг 3 мг/м² у дні 1, 4 та 7) випадків ВОХ не було зареєстровано в жодного з 57 пацієнтів протягом чи після лікування або після подальшої ТГСК після завершення лікування препаратом Майлотарг.

У рамках дослідження AAML0531 випадки ВОХ були зареєстровані у 25 з 520 пацієнтів дитячого віку (5 %) у групі лікування препаратом Майлотарг. Випадки ВОХ були летальними у 2 пацієнтів. Серед 187 пацієнтів дитячого віку, які пройшли ТГСК в групі лікування препаратом Майлотарг, ВОХ виникла через 30 днів після проведення ТГСК у 20 пацієнтів (11 %).

За результатами аналізу даних різних досліджень ризик ВОХ був вищим у дорослих пацієнтів, яким застосовували вищі дози препарату Майлотарг як монотерапію, у пацієнтів з наявним помірним або тяжким порушенням функції печінки до отримання препарату Майлотарг, у пацієнтів, які отримували препарат Майлотарг після ТГСК, і в пацієнтів, які пройшли ТГСК після лікування препаратом Майлотарг. У пацієнтів з наявним помірним/тяжким порушенням функції печінки до лікування препаратом Майлотарг імовірність розвитку ВОХ була у 8,6 рази вищою порівняно з пацієнтами без помірного/тяжкого порушення функції печінки на вихідному рівні. У пацієнтів, які проходили лікування препаратом Майлотарг через рецидив захворювання після ТГСК, імовірність розвитку ВОХ була у 2,6 рази вищою порівняно з

пацієнтами без попередньої ТГСК. У пацієнтів, які пройшли ТГСК після лікування препаратом Майлотарг, імовірність розвитку ВОХ після ТГСК була у 2,9 рази вищою порівняно з пацієнтами без ТГСК після лікування препаратом Майлотарг. Незважаючи на те, що не було виявлено зв'язку між виникненням ВОХ і часом проведення ТГСК в умовах застосування вищих доз препарату Майлотарг як монотерапії, за результатами дослідження ALFA-0701 рекомендується дотримуватися інтервалу у 2 місяці між останньою дозою препарату Майлотарг і проведенням ТГСК. У рамках дослідження MyloFrance-1 жоден пацієнт не пройшов ТГСК протягом 3,5 місяця після лікування препаратом Майлотарг.

Перед кожним застосуванням препарату Майлотарг потрібне визначення рівнів АЛТ, АСТ, загального білірубіну та лужної фосфатази. Після лікування препаратом Майлотарг потрібен частий моніторинг на наявність ознак і симптомів ВОХ; вони можуть включати підвищення рівнів АЛТ, АСТ і загального білірубіну, гепатомегалію (може бути болісною), швидкий набір маси тіла та асцит. Моніторингу тільки рівня загального білірубіну може бути недостатньо для виявлення всіх пацієнтів з ризиком ВОХ. У разі виникнення відхилень у результатах печінкових проб рекомендується підвищити частоту моніторингу результатів печінкових проб і моніторингу на наявність клінічних ознак і симптомів гепатотоксичності. Пацієнти, які після лікування проходять ТГСК, потребують частого моніторингу результатів печінкових проб протягом періоду після ТГСК за доцільності.

Для усунення ознак або симптомів гепатотоксичності слід тимчасово або повністю припинити застосування препарату Майлотарг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі виникнення ВОХ необхідно повністю припинити застосування препарату Майлотарг і проводити лікування відповідно до стандартної медичної практики.

Інфузійні реакції (включно з анафілактичними реакціями).

Під час або протягом 24 годин після інфузії препарату Майлотарг можуть виникати небезпечні для життя або летальні інфузійні реакції (див. розділ «Побічні реакції»). Ознаки або симптоми інфузійних реакцій можуть включати гарячку, озноб, гіпотензію, тахікардію, гіпоксію та дихальну недостатність.

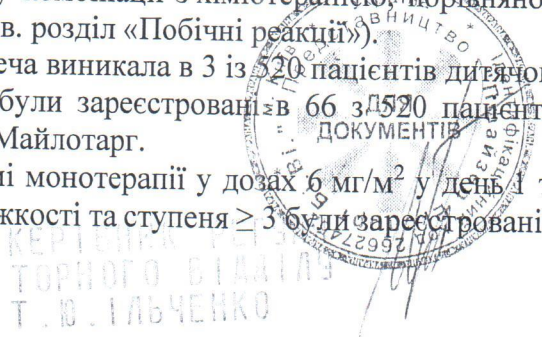
Перед інфузією препарату Майлотарг потрібна премедикація (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Під час інфузії потрібен частий моніторинг основних показників стану організму. У разі виникнення ознак інфузійної реакції, особливо задишки, бронхоспазму або гіпотензії, необхідно негайно припинити інфузію. Необхідно проводити моніторинг пацієнтів під час і щонайменше протягом 1 години після завершення інфузії або до повного зникнення ознак і симптомів. У разі виникнення ознак або симптомів анафілактичних реакцій, включно з тяжкими респіраторними симптомами або клінічно значущою гіпотензією, необхідно повністю припинити застосування препарату Майлотарг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Кровотеча.

Майлотарг — міелосупресивний препарат, який може спричинити летальну або небезпечну для життя кровотечу внаслідок тривалої тромбоцитопенії. У рамках дослідження ALFA-0701 (Майлотарг у комбінації з хіміотерапією) випадки кровотечі всіх ступенів тяжкості та ступеня 3–4 були зареєстровані у 118 із 131 пацієнта (90 %) та 27 з 131 пацієнта (21 %) відповідно. Летальні випадки кровотечі (включно із церебральною, внутрішньочерепною та субдуральною гематомами) були зареєстровані у 4 з 131 пацієнта (3 %). Тромбоцитопенія з кількістю тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ тривалістю понад 42 дні була зареєстрована у 19 пацієнтів (19 %) протягом фази індукційної терапії (див. розділ «Побічні реакції»). Частка пацієнтів зі стійкою тромбоцитопенією зростала з кількістю фаз лікування й була вищою серед пацієнтів, які отримували лікування препаратом Майлотарг у комбінації з хіміотерапією порівняно з пацієнтами, які отримували тільки хіміотерапію (див. розділ «Побічні реакції»).

У рамках дослідження AAML0531 летальна кровотеча виникала в 3 із 520 пацієнтів дитячого віку ($< 1\%$). Випадки кровотечі ступеня 3 або 4 були зареєстровані в 66 з 520 пацієнтів дитячого віку (13 %) у групі лікування препаратом Майлотарг.

У рамках дослідження AML-19 (Майлотарг у формі монотерапії у дозах $6 \text{ мг}/\text{м}^2$ у день 1 та $3 \text{ мг}/\text{м}^2$ у день 8) випадки кровотечі всіх ступенів тяжкості та ступеня ≥ 3 були зареєстровані у



28 з 111 пацієнтів (25 %) та 14 з 111 пацієнтів (13 %) відповідно. Летальний випадок кровотечі був зареєстрований в 1 з 111 пацієнтів (1 %). У рамках дослідження MyloFrance-1 (Майлотарг у формі монотерапії в дозі 3 мг/м²) випадки кровотечі ступеня 3 були зареєстровані в 4 з 57 пацієнтів (7 %), але в жодного пацієнта не було зареєстровано випадків кровотечі ступеня 4. Перед кожним застосуванням препарату Майлотарг потрібне визначення показників клінічного аналізу крові, а також потрібен частий моніторинг показників клінічного аналізу крові після лікування препаратом Майлотарг до зникнення цитопенії. Протягом курсу лікування препаратом Майлотарг потрібен моніторинг пацієнтів на наявність ознак і симптомів кровотечі. Для усунення тяжкої кровотечі, крововиливу або стійкої тромбоцитопенії слід відкласти або повністю припинити застосування препарату Майлотарг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а також забезпечити підтримувальну терапію відповідно до стандартної практики.

Подовження інтервалу QT.

У пацієнтів, які отримували лікування іншими препаратами, що містять каліхеаміцин, спостерігалось подовження інтервалу QT. У разі застосування препарату Майлотарг у пацієнтів зі схильністю до подовження інтервалу QTc в анамнезі, які застосовують лікарські засоби, що подовжують інтервал QT, а також у пацієнтів з електролітним дисбалансом необхідно проводити електрокардіографію (ЕКГ) і визначати рівень електролітів перед початком лікування та за необхідності протягом застосування препарату.

Застосування в умовах ГМЛ з цитогенетичним ризиком несприятливого прогнозу.

За результатами аналізів по підгрупах у рамках дослідження ALFA-0701 додавання препарату Майлотарг до стандартної комбінованої хіміотерапії не покращувало показники виживаності без подій у підгрупі пацієнтів із цитогенетичним ризиком несприятливого прогнозу (відношення ризиків (BR) 1,11; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,63–1,95). У пацієнтів, які отримують лікування препаратом Майлотарг у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном для лікування вперше діагностованого *de novo* ГМЛ, після отримання результатів цитогенетичного аналізу слід розглянути, чи переважає потенційна користь від продовження лікування препаратом Майлотарг ризику в певного пацієнта.

Ембріофетальна токсичність.

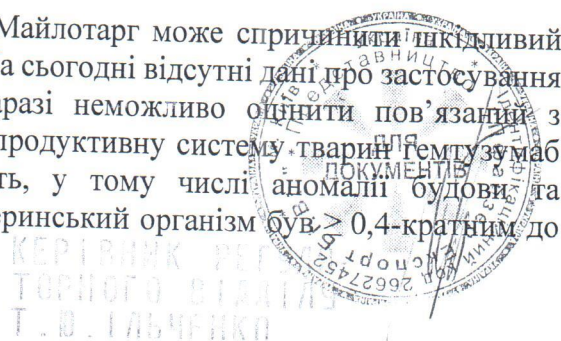
Зважаючи на особливості механізму дії та результати досліджень на тваринах, препарат Майлотарг може спричинити шкідливий вплив на плід у разі застосування вагітним жінкам. У ході досліджень на тваринах гемтузумаб озогаміцин спричинив ембріофетальну токсичність, починаючи з дози, експозиція якої була приблизно 0,4-кратною до експозиції максимальної рекомендованої дози в людей на основі значень площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC).

Слід рекомендувати жінкам з репродуктивним потенціалом застосовувати ефективні методи контрацепції протягом курсу лікування препаратом Майлотарг і щонайменше протягом 6 місяців після останньої дози препарату Майлотарг. Слід рекомендувати чоловікам з партнерками з репродуктивним потенціалом застосовувати ефективні методи контрацепції протягом курсу лікування препаратом Майлотарг і щонайменше протягом 3 місяців після останньої дози препарату Майлотарг. Слід попередити вагітних жінок про потенційний ризик для плода. Слід рекомендувати жінкам звернутися до їхнього лікаря в разі вагітності або підозри на вагітність протягом курсу лікування препаратом Майлотарг (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Зважаючи на особливості механізму дії, препарат Майлотарг може спричинити шкідливий вплив на плід у разі застосування вагітним жінкам. На сьогодні відсутні дані про застосування препарату Майлотарг у вагітних жінок, тому наразі неможливо оцінити пов'язаний з препаратом ризик. У ході досліджень впливу на репродуктивну систему тварин гемтузумаб озогаміцин спричинив ембріофетальну токсичність, у тому числі аномалії будови та порушення розвитку, коли системний вплив на материнський організм був > 0,4-кратним до



впливу максимальної рекомендованої дози в людей на основі значень AUC. Необхідно попередити пацієнтку про потенційний ризик для плода.

Очікуваний фоновий ризик розвитку тяжких вроджених дефектів і викидня для зазначеної групи пацієнтів невідомий. Усі вагітності мають фоновий ризик вроджених дефектів, викиднів або інших небажаних наслідків. У загальній групі пацієнтів у США очікуваний фоновий ризик розвитку значних вроджених дефектів і викидня в разі клінічно підтвердженої вагітності становить 2–4 % та 15–20 % відповідно.

Годування груддю.

На сьогоднішній день відсутні дані про присутність гемтузумабу озогаміцину або його метаболітів у грудному молоці жінок, вплив на немовлят, яких годують груддю, або вплив на вироблення молока. Через можливе виникнення серйозних побічних реакцій у немовлят, яких годують груддю, слід рекомендувати жінкам не годувати груддю протягом курсу лікування препаратом Майлотарг і щонайменше протягом 1 місяця після застосування останньої дози.

Жінки та чоловіки з репродуктивним потенціалом.

Препарат Майлотарг може спричинити шкідливий вплив на ембріон або плід у разі застосування вагітній жінці.

Перед початком застосування препарату Майлотарг у жінок з репродуктивним потенціалом необхідно проводити тест на вагітність.

Контрацепція.

Жінки.

Слід рекомендувати жінкам з репродуктивним потенціалом застосовувати ефективні методи контрацепції протягом курсу лікування препаратом Майлотарг і щонайменше протягом 6 місяців після останньої дози.

Чоловіки.

Слід рекомендувати чоловікам з партнерками з репродуктивним потенціалом застосовувати ефективні методи контрацепції протягом курсу лікування препаратом Майлотарг і щонайменше протягом 3 місяців після останньої дози.

Безпліддя.

Жінки.

За результатами досліджень на тваринах препарат Майлотарг може впливати на жіночу фертильність.

Чоловіки.

За результатами досліджень на тваринах препарат Майлотарг може впливати на чоловічу фертильність.

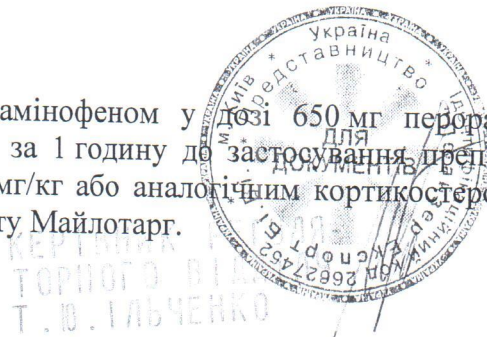
Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Майлотарг має помірний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Пацієнти мають бути проінформовані, що у них може виникнути втомлюваність, запаморочення або головний біль під час лікування препаратом Майлотарг (див. розділ «Побічні реакції»). Тому слід бути обережними при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Премедикація та особливості застосування.

Дорослі пацієнти потребують премедикації ацетамінофеном у дозі 650 мг перорально та дифенгідраміном у дозі 50 мг внутрішньовенно за 1 годину до застосування препарату Майлотарг, а також метилпреднізолоном у дозі 1 мг/кг або аналогічним кортикостероїдом в еквівалентній дозі за 30 хвилин до інфузії препарату Майлотарг.



Педіатричні пацієнти віком від 1 місяця потребують премедикації ацетамінофеном у дозі 15 мг/кг (не більше 650 мг) і дифенгідраміном у дозі 1 мг/кг (не більше 50 мг) за 1 годину до застосування препарату Майлотарг і метилпреднізолоном у дозі 1 мг/кг перорально або внутрішньовенно за 30 хвилин до інфузії препарату Майлотарг; через кожні 4 години після початкової премедикації допускається застосування додаткових доз ацетамінофену та дифенгідраміну. У разі будь-яких ознак інфузійної реакції, таких як гарячка, озноб, гіпотензія або задишка, під час інфузії або протягом 4 годин після її завершення слід повторно застосувати таку саму дозу метилпреднізолону або еквівалентного кортикостероїду (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід застосовувати відповідні заходи для запобігання синдрому лізису пухлини.

У разі гіперлейкоцитозу (кількість лейкоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$) перед застосуванням препарату Майлотарг рекомендується виконати циторедукцію.

Рекомендоване дозування.

Вперше діагностований CD33-позитивний *de novo* ГМЛ (комбінована терапія).

Дорослі

Рекомендована доза препарату Майлотарг для дорослих становить 3 мг/м². Курс лікування препаратом Майлотарг у складі комбінованої терапії для дорослих з вперше діагностованим CD33-позитивним *de novo* ГМЛ включає 1 цикл індукційної терапії та 2 цикли консолідаційної терапії.

У рамках циклу індукційної терапії рекомендована доза препарату Майлотарг становить 3 мг/м² (не більш ніж один флакон 4,5 мг) у дні 1, 4 та 7 у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном. У разі потреби в другому циклі індукційної терапії ЗАБОРОНЯЄТЬСЯ застосовувати препарат Майлотарг протягом другого циклу індукційної терапії.

У рамках циклів консолідаційної терапії рекомендована доза препарату Майлотарг становить 3 мг/м² (не більш ніж один флакон 4,5 мг) у день 1 у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном.

Діти віком від 1 місяця

Рекомендована доза препарату Майлотарг для дітей віком від 1 місяця становить:

- 3 мг/м² для пацієнтів із площею поверхні тіла (ППТ) 0,6 м² або більше;
- 0,1 мг/кг для пацієнтів із ППТ менше 0,6 м².

Для циклу 1 індукційної терапії препарат Майлотарг призначають одноразово в комбінації зі стандартною хіміотерапією. У другому циклі індукційної терапії препарат Майлотарг не застосовують (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Препарат Майлотарг не застосовують у першому або третьому циклі інтенсифікації. У циклі 2 інтенсифікації препарат Майлотарг призначають одноразово в комбінації зі стандартною хіміотерапією. Слід оцінити ризики та можливу користь перед застосуванням препарату Майлотарг у циклі 2 інтенсифікації (див. розділ «Побічні реакції»).

Вперше діагностований CD33-позитивний ГМЛ (монотерапія).

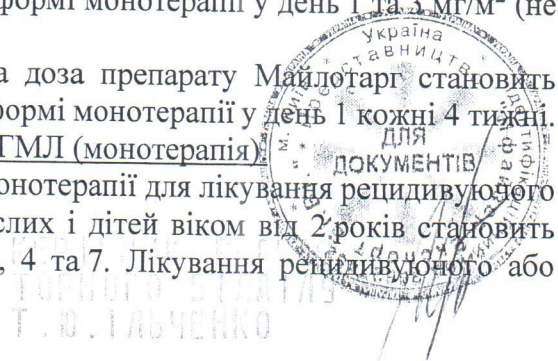
Курс лікування препаратом Майлотарг у формі монотерапії для дорослих з вперше діагностованим CD33-позитивним ГМЛ включає 1 цикл індукційної терапії та до 8 циклів подальшої терапії.

У рамках циклу індукційної терапії рекомендована доза препарату Майлотарг становить 6 мг/м² (не обмежуючись одним флаконом 4,5 мг) у формі монотерапії у день 1 та 3 мг/м² (не обмежуючись одним флаконом 4,5 мг) у день 8.

У рамках циклів подальшої терапії рекомендована доза препарату Майлотарг становить 2 мг/м² (не обмежуючись одним флаконом 4,5 мг) у формі монотерапії у день 1 кожні 4 тижні.

Рецидивуючий або рефрактерний CD33-позитивний ГМЛ (монотерапія).

Рекомендована доза препарату Майлотарг у формі монотерапії для лікування рецидивуючого або рефрактерного CD33-позитивного ГМЛ у дорослих і дітей віком від 2 років становить 3 мг/м² (не більш ніж один флакон 4,5 мг) у дні 1, 4 та 7. Лікування рецидивуючого або



рефрактерного захворювання включає один курс терапії препаратом Майлотарг (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Корекція дози в разі токсичності.

До зникнення цитопенії необхідно проводити частий моніторинг показників клінічного аналізу крові. До зникнення токсичності, пов'язаної з лікуванням, необхідно проводити моніторинг показників клінічного та біохімічного аналізів крові принаймні тричі на тиждень. Усунення деяких побічних реакцій (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції») може потребувати тимчасового або повного припинення застосування препарату Майлотарг. У таблиці 1 наведено вказівки щодо корекції дози в разі гематологічної та негематологічної токсичності.

Таблиця 1. Корекція дози в разі гематологічної та негематологічної токсичності

Гематологічна та негематологічна токсичність	Рекомендовані заходи
Пацієнти, які отримують препарат Майлотарг у складі комбінованої терапії	
Стійка тромбоцитопенія	Дорослі: якщо кількість тромбоцитів не відновиться до $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ протягом 14 днів після запланованої дати початку циклу консолідаційної терапії (14 днів після нормалізації показників крові після попереднього циклу) потрібно повністю припинити застосування препарату Майлотарг (забороняється застосовувати препарат Майлотарг протягом консолідаційної терапії) Діти: кількість тромбоцитів у пацієнтів повинна становити $75 \times 10^9/\text{л}$ перед наступним циклом (індукції або інтенсифікації)
Стійка нейтропенія	Дорослі: якщо кількість нейтрофілів не відновиться до $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ протягом 14 днів після запланованої дати початку циклу консолідаційної терапії (14 днів після нормалізації показників крові після попереднього циклу), потрібно повністю припинити застосування препарату Майлотарг (забороняється застосовувати препарат Майлотарг протягом консолідаційної терапії) Діти: кількість нейтрофілів у пацієнтів повинна становити $1 \times 10^9/\text{л}$ перед наступним циклом (індукції або інтенсифікації)
Усі пацієнти, які отримують препарат Майлотарг (у формі монотерапії або у складі комбінованої терапії)	
ВОХ	Повністю припинити застосування препарату Майлотарг (див. розділ «Особливості застосування»)
Загальний білірубін $> 2 \times \text{ВМН}$ або АСТ та/або АЛТ $> 2,5 \times \text{ВМН}$	- Відкласти застосування препарату Майлотарг до відновлення рівня загального білірубіну до $\leq 2 \times \text{ВМН}$, а також рівнів АСТ та АЛТ до $\leq 2,5 \times \text{ВМН}$ перед кожною дозою. - Якщо затримка між двома послідовними інфузіями перевищує 2 дні, пропустити заплановану дозу
Інфузійні реакції	- Припинити інфузію та забезпечити належне медикаментозне лікування. - За необхідності застосувати ацетамінофен, дифенгідрамін та/або метилпреднізолон (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). - За необхідності забезпечити підтримувальну терапію.

	- У випадку легких, помірних або тяжких інфузійних реакцій одразу після зникнення симптомів розглядати доцільність продовження інфузії зі швидкістю не більшою за половину швидкості інфузії, що призвела до реакції. У разі рецидиву симптомів повторити описану вище процедуру. - У разі виникнення тяжкої інфузійної реакції або будь-якої небезпечної для життя інфузійної реакції повністю припинити застосування препарату Майлотарг (див. розділ «Особливості застосування»)
Інша тяжка або небезпечна для життя негематологічна токсичність	- Відкласти застосування препарату Майлотарг до відновлення ступеня тяжкості як мінімум до легкого. - Якщо затримка між двома послідовними інфузіями перевищує 2 дні, пропустити заплановану дозу

Скорочення: АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; ВОХ — венооклюзивна хвороба; ВМН — верхня межа норми.

Інструкції з відновлення, розведення та застосування.

Під час виконання процедур відновлення та розведення слід застосовувати відповідні методи асептики. Відновлений і розведений розчин препарату Майлотарг слід захищати від світла.

Відновлення.

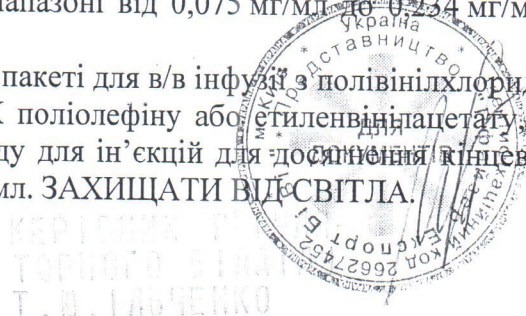
1. Майлотарг — цитотоксичний препарат. Слід дотримуватися необхідних особливих процедур поводження з препаратом і його утилізації.¹
2. Розрахувати дозу (мг) і необхідну кількість флаконів препарату Майлотарг.
3. Перед відновленням дати флаконам з препаратом досягти кімнатної температури (до 30 °C) протягом приблизно 5 хвилин.
4. Відновити вміст кожного флакону за допомогою 5 мл стерильної води для ін'єкцій для досягнення концентрації 1 мг/мл препарату Майлотарг та отримання об'єму 4,5 мл (4,5 мг).
5. Обережно покрутити флакон для кращого розчинення. НЕ СТРУШУВАТИ.
6. Перевірити відновлений розчин на наявність твердих частинок і зміни кольору. Відновлений розчин може містити невеликі непрозорі або напівпрозорі безформні або волокнисті частинки білого або майже білого кольору.
7. Препарат Майлотарг не містить бактеріостатичних консервантів.
8. Якщо відновлений розчин не застосовується негайно, його можна зберігати в оригінальному флаконі до 16 годин у холодильнику (2-8 °C) або до 3 годин за кімнатної температури (до 30 °C). **ЗАХИЩАТИ ВІД СВІТЛА. НЕ ЗАМОРОЖУВАТИ.**

Розведення.

1. Розрахувати необхідний об'єм відновленого розчину для отримання відповідної дози на основі площі поверхні тіла пацієнта. Взяти цей об'єм з одного або декількох флаконів за допомогою шприца. **ЗАХИЩАТИ ВІД СВІТЛА.** Утилізувати весь незастосований відновлений розчин, що залишився у флаконі.

Дози необхідно розводити до досягнення концентрації у діапазоні від 0,075 мг/мл до 0,234 мг/мл відповідно до зазначених нижче вказівок.

2. Дози < 3,9 мг необхідно готувати для введення за допомогою шприца. Додати відновлений розчин препарату Майлотарг у шприц, що містить 0,9%-ий розчин натрію хлориду для ін'єкцій, для досягнення кінцевої концентрації у діапазоні від 0,075 мг/мл до 0,234 мг/мл. **ЗАХИЩАТИ ВІД СВІТЛА.**
3. Дози ≥ 3,9 мг необхідно розводити в шприці або в пакеті для в/в інфузій з полівінілхлориду (ПВХ) з ді(2-етилгексил)фталатом (ДЕГФ), не-ПВХ поліолефіну або етиленвінілацетату, у відповідному об'ємі 0,9%-го розчину натрію хлориду для ін'єкцій для досягнення кінцевої концентрації у діапазоні від 0,075 мг/мл до 0,234 мг/мл. **ЗАХИЩАТИ ВІД СВІТЛА.**



4. Обережно перевернути контейнер для інфузії, щоб перемішати розведений розчин. НЕ СТРУШУВАТИ.
5. Після розведення розчину препарату Майлотарг з 0,9%-им розчином натрію хлориду для ін'єкцій слід негайно розпочати інфузію. Якщо розведений розчин не застосовується негайно, його можна зберігати до 18 годин у холодильнику (2-8 °C) та до 6 годин за кімнатної температури (до 30 °C). Дозволений період зберігання за кімнатної температури (до 30 °C) включає час, необхідний для приготування розведеного розчину, урівноваження, якщо це необхідно, та 2 години, необхідні для введення пацієнту. ЗАХИЩАТИ ВІД СВІТЛА та НЕ ЗАМОРОЖУВАТИ.

Застосування.

- Для введення інфузії препарату Майлотарг застосовувати поліефірсульфоновий (ПЕС) фільтр з розміром пор 0,2 мікрони.
- Протягом інфузії захищати пакет для внутрішньовенної інфузії від світла за допомогою світлонепроникного матеріалу. Інфузійна система не потребує захисту від світла.
- Вводити розведений розчин протягом 2 годин з використанням системи для інфузії з полівінілхлориду (ПВХ) з ДЕГФ, не-ДЕГФ ПВХ, поліетилену або поліуретану. Інфузію слід завершити до кінця дозволеного 6-годинного періоду зберігання розведеного розчину за кімнатної температури (до 30 °C).
- Забороняється змішувати або одночасно вводити препарат Майлотарг з іншими лікарськими засобами.

Діти.

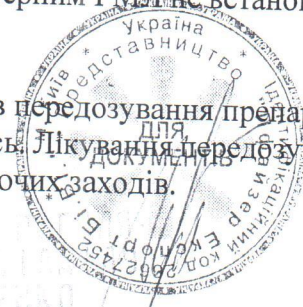
Безпечність та ефективність препарату Майлотарг у комбінації зі стандартною хіміотерапією була встановлена в дітей віком від 1 місяця з уперше діагностованим *de novo* ГМЛ. Застосування препарату Майлотарг за цим показанням підтримується доказами його ефективності з належним чином проведених і контрольованих досліджень у дорослих із допоміжними даними щодо безпечності й ефективності з дослідження AAML0531 (NCT00372593) (див. розділи «Побічні реакції», «Фармакодинаміка»). У дослідження AAML0531 були включені пацієнти наступних вікових груп: 2 пацієнти віком молодше 27 днів, 94 пацієнти віком від 28 днів до молодше 2 років, 225 пацієнтів віком від 2 років до молодше 12 років, 175 пацієнтів віком від 12 років до молодше 18 років і 36 пацієнтів віком від 18 років у групі препарату Майлотарг і хіміотерапії. Безпечність та ефективність препарату Майлотарг у комбінації зі стандартною хіміотерапією в дітей віком до 1 місяця з уперше діагностованим *de novo* ГМЛ не встановлена.

Безпечність та ефективність застосування препарату Майлотарг у формі монотерапії в дітей з уперше діагностованим ГМЛ не встановлена.

Безпечність та ефективність застосування препарату Майлотарг у формі монотерапії в пацієнтів дитячого віку з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ підтримують результати непорівняльного дослідження за участю 29 пацієнтів у таких вікових групах: 1 пацієнт віком від 1 місяця до < 2 років, 13 пацієнтів віком від 2 до < 12 років, 15 пацієнтів віком від 12 до 18 років. Огляд описаних у літературі випадків включав ще 96 пацієнтів віком від 0,2 до 21 року. Відмінностей в ефективності або безпечності препарату залежно від віку пацієнтів не спостерігалось. Інформація про такий спосіб застосування наводиться в інструкції із застосування. Безпечність і ефективність застосування препарату Майлотарг у формі монотерапії в дітей віком до 2 років із рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ не встановлена.

Передозування.

У досвіді клінічного застосування не було зареєстровано випадків передозування препаратом Майлотарг. Разові дози вище 9 мг/м² у дорослих не застосовувались. Лікування передозування препаратом Майлотарг повинне складатися з загальних підтримуючих заходів.



Побічні реакції.

Зазначені нижче клінічно значущі побічні реакції детально розглядаються в інших розділах цієї інструкції.

- Гепатотоксичність, включно з ВОХ (див. розділ «Особливості застосування»).
- Інфузійні реакції (див. розділ «Особливості застосування»)
- Кровотеча (див. розділ «Особливості застосування»)

Досвід застосування в клінічних дослідженнях.

Оскільки клінічні дослідження проводяться за дуже різних умов, не можна безпосередньо порівнювати частоту виникнення побічних реакцій у клінічних дослідженнях одного препарату з відповідним показником у клінічних дослідженнях іншого препарату й очікувати такої ж частоти на практиці.

Комбінована терапія для лікування вперше діагностованого CD33-позитивного *de novo* ГМЛ. Безпечність препарату Майлотарг у складі комбінованої терапії першої лінії оцінювали у двох проспективних клінічних дослідженнях: дослідження ALFA-0701 у дорослих і дослідження AAML0531 у дітей.

Дослідження ALFA-0701

Визначення безпечності препарату Майлотарг (3 мг/м² у дні 1, 4 та 7 у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном [DA]) у дорослих базується на результатах дослідження ALFA-0701, у рамках якого 131 пацієнт отримував препарат Майлотарг у комбінації з DA і 137 пацієнтів отримували тільки DA. У рамках цього дослідження 123 пацієнти отримали всі 3 розділені дози препарату Майлотарг, а 7 пацієнтів пропустили принаймні 1 дозу, середня загальна введена доза протягом циклу індукційної терапії становила 14,51 мг (діапазон: 4,6–18,0 мг). Препарат Майлотарг отримали 91 пацієнт (70 %) у групі препарату Майлотарг протягом циклу 1 консолідаційної терапії та 64 пацієнти (49 %) у групі препарату Майлотарг протягом циклу 2 консолідаційної терапії.

Дані з безпечності, що включали окремі побічні реакції, які виникли після початку лікування (ПРВПЛ), визнані найбільш важливими для розуміння профілю безпечності препарату Майлотарг, а також усі побічні реакції (ПР), які призвели до повного припинення лікування, були отримані ретроспективно. Окремі ПРВПЛ включали кровотечу всіх ступенів тяжкості, ВОХ усіх ступенів тяжкості та тяжкі інфекції.

Припинення лікування через будь-яку побічну реакцію було зареєстровано у 31 % пацієнтів у групі препарату Майлотарг порівняно з 7 % у групі DA. Найчастішими побічними реакціями (≥ 1 %), які призвели до повного припинення лікування, у пацієнтів, які отримували препарат Майлотарг, були тромбоцитопенія (15 %), ВОХ (3 %) і септичний шок (2 %).

Летальні побічні реакції були зареєстровані у 8 пацієнтів (6 %) у групі препарату Майлотарг порівняно з 3 пацієнтами (2 %) у групі DA. У групі препарату Майлотарг 3 пацієнти померли через ВОХ, 4 пацієнти померли через реакції, пов'язані з кровотечею (крововилив у ЦНС, геморагічний шок), а також 1 пацієнт помер через підозрюване порушення з боку серця. У групі DA 3 пацієнти померли через сепсис.

Таблиця 2. Окремі побічні реакції ступеня ≥ 3 у пацієнтів з вперше діагностованим *de novo* ГМЛ в дослідженні ALFA-0701

	Майлотарг + даунорубіцин + цитарабін (n (%))	Даунорубіцин + цитарабін (n (%))
<u>Індукційна терапія</u>	N = 131	N = 137
Інфекція ^a	61 (47 %)	53 (39 %)
Кровотеча ^b	24 (18 %)	12 (9 %)
Венооклюзивна хвороба печінки ^b	3 (2 %)	0
<u>Консолідаційна терапія, цикл 1</u>	N = 91	N = 103
Інфекція ^a	50 (55 %)	43 (42 %)

Кровотеча ^б	5 (5 %)	0
Венооклюзивна хвороба печінки ^в	0	0
<u>Консолідаційна терапія, цикл 2</u>	N = 64	N = 107
Інфекція ^а	32 (50 %)	54 (50 %)
Кровотеча ^б	4 (6 %)	0
Венооклюзивна хвороба печінки ^в	0	0

Скорочення: ГМЛ — гострий мієлоїдний лейкоз; N — кількість пацієнтів; ПТ — переважний термін.

^а Інфекція — груповий термін, що включає різні ПТ.

^б Кровотеча — груповий термін, що включає різні ПТ.

^в Термін «венооклюзивна хвороба печінки» включає такі зареєстровані ПТ: венооклюзивна хвороба печінки, венооклюзивна хвороба.

У всіх пацієнтів дослідження ALFA-0701 виникли тяжкі випадки нейтропенії, тромбоцитопенії та анемії. Частота виникнення тромбоцитопенії ступеня 3–4, яка була тривалою за відсутності активного лейкозу, була вищою серед пацієнтів, які отримували лікування препаратом Майлотарг (таблиця 3).

Таблиця 3. Тривала цитопенія^а в дослідженні ALFA-0701

	Майлотарг + даунорубіцин + цитарабін (n/N (%))	Даунорубіцин + цитарабін (n/N (%))
<u>Індукційна терапія</u>		
Тривала тромбоцитопенія	19/101 (19 %)	7/97 (7 %)
Тривала нейтропенія	3/106 (3 %)	0/101 (0 %)
<u>Консолідаційна терапія, цикл 1</u>		
Тривала тромбоцитопенія	21/87 (24 %)	6/91 (7 %)
Тривала нейтропенія	3/88 (3 %)	1/97 (1 %)
<u>Консолідаційна терапія, цикл 2</u>		
Тривала тромбоцитопенія	22/62 (35 %)	25/103 (24 %)
Тривала нейтропенія	1/62 (2 %)	2/105 (2 %)

^а Кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ або кількість нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, що зберігається після дня 42 циклу за відсутності активного лейкозу.

У таблиці 4 підсумовано зсуви у відхиленнях окремих біохімічних показників за групами лікування в пацієнтів, які отримували лікування в рамках дослідження ALFA-0701.

Таблиця 4. Біохімічні лабораторні показники: відхилення в пацієнтів з показниками ступеня ≤ 2 на вихідному рівні в дослідженні ALFA-0701

	Майлотарг + даунорубіцин + цитарабін		Даунорубіцин + цитарабін	
Відхилення лабораторних показників	Пацієнти (n) зі ступенем ≤ 2 на вихідному рівні	Пацієнти з прогресуванням до ступеня ≥ 3 (n (%))	Пацієнти (n) зі ступенем ≤ 2 на вихідному рівні	Пацієнти з прогресуванням до ступеня ≥ 3 (n (%)) для документів
Гіпофосфатемія	117	75 (64 %)	127	52 (41 %)
Гіпокаліємія	127	73 (57 %)	133	41 (31 %)

Гіпонатріємія	129	57 (44 %)	134	36 (27 %)
Підвищений рівень лужної фосфатази	120	16 (13 %)	128	7 (5 %)
Підвищений рівень аспартатамінотрансферази	126	18 (14 %)	132	11 (8 %)
Підвищений рівень аланінамінотрансферази	124	13 (10 %)	132	20 (15 %)
Підвищений рівень білірубину в крові	119	9 (8 %)	126	5 (4 %)

Дослідження AAML0531

Оцінка безпечності препарату Майлотарг у комбінації з хіміотерапією в пацієнтів дитячого віку основана на даних дослідження AAML0531 (див. розділ «Фармакодинаміка») у рандомізованих пацієнтів, які отримували лікування (N = 520 в групі препарату Майлотарг і хіміотерапії та N = 517 у групі тільки хіміотерапії). У групі лікування препаратом Майлотарг у цьому дослідженні 520 пацієнтів отримали цикл 1 індукційної терапії та 326 пацієнтів отримали цикл 2 інтенсифікаційної терапії.

Зібрані дані з безпечності включали лише негематологічні побічні явища ступеня 3 або 4, летальні випадки, ВОХ/ССО та збільшення тривалості нейтропенії та тромбоцитопенії.

У таблиці 5 показані побічні явища ступеня 3 або 4 ($\geq 5\%$) у групах препарату Майлотарг і хіміотерапії або тільки хіміотерапії в пацієнтів з уперше діагнованим *de novo* ГМЛ в дослідженні AAML0531.

У групі препарату Майлотарг і хіміотерапії летальні побічні реакції (за груповими термінами) включали інфекцію (14 [3 %]), поліорганну недостатність (5 [1 %]), анемію (1 [$< 1\%$]) і кровотечу (3 [$< 1\%$]). У групі хіміотерапії летальні побічні реакції включали інфекцію (7 [1 %]), поліорганну недостатність (6 [1 %]), печінкову недостатність (1 [$< 1\%$]), артеріальну гіпотензію (3 [$< 1\%$]) і кровотечу (3 [$< 1\%$]).

Таблиця 5. Побічні реакції ступеня 3 і вище ($\geq 5\%$) у пацієнтів з уперше діагнованим *de novo* ГМЛ в дослідженні AAML0531 під час циклів лікування препаратом Майлотарг

	Індукція, цикл 1		Інтенсифікація, цикл 2	
	Майлотарг + хіміотерапія N = 520 n (%)	Тільки хіміотерапія N = 517 n (%)	Майлотарг + хіміотерапія N = 326 n (%)	Тільки хіміотерапія N = 304 n (%)
Інфекція ^a	186 (36 %)	181 (35 %)	220 (67 %)	211 (69 %)
Фебрильна нейтропенія	167 (32 %)	157 (30 %)	79 (24 %)	68 (22 %)
Зниження апетиту	78 (15 %)	79 (15 %)	61 (19 %)	36 (12 %)
Гіперглікемія	59 (11 %)	55 (11 %)	36 (11 %)	28 (9 %)
Мукозит ^a	55 (11 %)	64 (12 %)	25 (8 %)	15 (5 %)
Гіпоксія	35 (7 %)	26 (5 %)	19 (6 %)	22 (7 %)
Кровотеча ^a	36 (7 %)	19 (4 %)	19 (6 %)	9 (3 %)
Підвищення рівня трансаміназ ^a	33 (6 %)	24 (5 %)	23 (7 %)	13 (4 %)
Діарея	21 (4 %)	36 (7 %)	15 (5 %)	10 (3 %)
Нудота	21 (4 %)	18 (4 %)	23 (7 %)	10 (3 %)
Артеріальна гіпотензія	16 (3 %)	26 (5 %)	28 (9 %)	23 (8 %)

^a Груповий термін, що включає різні переважні терміни.

Додавання препарату Майлотарг до хіміотерапії було пов'язане зі збільшенням частоти тривалої тромбоцитопенії та нейтропенії, зокрема в разі застосування в циклі 2



інтенсифікаційної терапії. Під час циклу 2 інтенсифікаційної терапії тривала тромбоцитопенія (рівень тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ зберігався після дня 42 циклу за відсутності активного лейкозу) була зареєстрована в 64 % (190/297) пацієнтів у групі препарату Майлотарг і хіміотерапії порівняно з 55 % (146/264) у групі тільки хіміотерапії. Тривала нейтропенія (рівень нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ зберігався після дня 42 циклу за відсутності активного лейкозу) відповідно виникала у 47 % (142/300) порівняно з 43 % (118/275) пацієнтів. Тривалі цитопенії були пов'язані зі збільшенням кількості летальних випадків під час ремісії в групі препарату Майлотарг і хіміотерапії (29 [5 %]) порівняно з групою тільки хіміотерапії (15 [3 %]).

Випадки ВОХ були зареєстровані в 25 (5 %) пацієнтів у групі препарату Майлотарг і хіміотерапії так само, як і в 25 (5 %) пацієнтів у групі тільки хіміотерапії. ВОХ мала летальні наслідки у 2 (< 1 %) і 7 (1 %) пацієнтів у групі препарату Майлотарг і хіміотерапії та групі тільки хіміотерапії відповідно.

Монотерапія для лікування вперше діагностованого CD33-позитивного ГМЛ.

Визначення безпечності препарату Майлотарг ($6 \text{ мг}/\text{м}^2$, потім $3 \text{ мг}/\text{м}^2$, інтервал між дозами 7 днів) у формі монотерапії базується на результатах рандомізованого відкритого дослідження фази 3 для порівняння препарату Майлотарг ($N = 118$) з оптимальною підтримувальною терапією (ОПТ) ($N = 119$) у пацієнтів з попередньо нелікованим ГМЛ, які були непридатні для проведення інтенсивної хіміотерапії в рамках дослідження AML-19.

Загальна частота виникнення побічних реакцій будь-якого ступеня тяжкості в рамках дослідження AML-19 становила 87 % у групі препарату Майлотарг та 90 % у групі ОПТ. Частота виникнення побічних реакцій ступеня ≥ 3 становила 61 % групі препарату Майлотарг та 68 % у групі ОПТ. Летальні наслідки через побічну реакцію були зареєстровані у 19 пацієнтів (17 %) у групі препарату Майлотарг порівняно з 23 пацієнтами (20 %) у групі ОПТ.

Таблиця 6. Окремі побічні реакції у дослідженні AML-19

	Майлотарг n = 111		Оптимальна підтримувальна терапія n = 114	
	Будь-який ступінь	Ступінь ≥ 3	Будь-який ступінь	Ступінь ≥ 3
Порушення з боку печінки	57 (51 %)	8 (7 %)	52 (46 %)	7 (6 %)
Підвищена втомлюваність	51 (46 %)	13 (12 %)	69 (61 %)	24 (21 %)
Інфекція	49 (44 %)	39 (35 %)	48 (42 %)	39 (34 %)
Порушення з боку серця	31 (28 %)	7 (6 %)	37 (33 %)	16 (14 %)
Кровотеча	28 (25 %)	14 (13 %)	34 (30 %)	14 (12 %)
Фебрильна нейтропенія	20 (18 %)	20 (18 %)	27 (24 %)	27 (24 %)
Метаболічні порушення	18 (16 %)	4 (4 %)	17 (15 %)	7 (6 %)
Порушення з боку нирок	7 (6 %)	4 (4 %)	9 (8 %)	5 (4 %)

Монотерапія для лікування рецидивуючого або рефрактерного CD33-позитивного ГМЛ.

У цьому розділі наводяться побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату Майлотарг як монотерапії у дозі $3 \text{ мг}/\text{м}^2$ у дні 1, 4 та 7 у 57 пацієнтів з рецидивуючим ГМЛ у рамках дослідження MyloFrance-1. Усі 57 пацієнтів (100 %) отримали 3 заплановані дози препарату Майлотарг.

Протягом періоду лікування побічні реакції, які виникли після початку лікування (ПРВПЛ), ступеня 3, зареєстровані у > 1 % пацієнтів, включали сепсис (32 %), гарячку (16 %), висип (11 %), пневмонію (7 %), кровотечу (7 %), мукозит (4 %), біль (4 %), діарею (2 %), головний біль (2 %), тахікардію (2 %) і набряк легенів (2 %). Токсичності ступеня 4 не зареєстровано. ПРВПЛ усіх ступенів тяжкості, зареєстровані у > 15 % пацієнтів, включали гарячку (79 %), інфекцію (42 %), підвищений рівень АСТ (40 %), кровотечу (23 %), нудоту та блювання (21 %), закреп (21 %), мукозит (21 %), головний біль (19 %), підвищений рівень АЛТ (16 %) і висип (16 %). Інфекцій з летальним наслідком не зареєстровано. Гіпербілірубінемія ступеня 1 або 2 виникла у 4 пацієнтів (7 %). Випадків ВОХ не зареєстровано. Сім пацієнтів пройшли ТГСК після лікування препаратом Майлотарг. Три пацієнти отримували алогенну оптимальну медикаментозну терапію (ОМТ), а 4 пацієнти отримували аутологічну ОМТ. У жодного пацієнта не виникла ВОХ після ТГСК.

Досвід постреєстраційного застосування.

Протягом постреєстраційного періоду застосування препарату Майлотарг були виявлені зазначені нижче побічні реакції на препарат. Оскільки ці реакції повідомляються на добровільній основі в групі пацієнтів невідомого розміру, не завжди можливо достовірно оцінити частоту реакцій або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату.

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: нейтропенічний коліт.**

Інфекційні та паразитарні захворювання: грибкові інфекції легенів, включно з легневим мікозом і пневмонією, спричиненою Pneumocystis jirovecii; бактеріальні інфекції, включно з інфекцією, спричиненою Stenotrophomonas.*

*Порушення з боку нирок і сечовидільної системи: геморагічний цистит.**

*Порушення з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: інтерстиціальна пневмонія.**

** Зокрема летальні випадки.*

Імуногенність.

Усі терапевтичні білки мають потенціал імуногенності. Імуногенність препарату Майлотарг не досліджували в ході клінічних досліджень з рекомендованими схемами застосування препарату.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати у холодильнику при температурі 2–8 °С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній картонній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 4,5 мг у флаконі. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармація і Апджон Компані ЛЛІС.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

7000 Портедж Роуд, Каламазу, Мічиган (МІ) 49001, США.

Дата останнього перегляду.

