

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MYLOTARG 5 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 5 mg гемтузумаб озогамицин (gemtuzumab ozogamicin).

След реконституиране (вж. точка 6.6) концентрираният разтвор съдържа 1 mg/ml гемтузумаб озогамицин.

Гемтузумаб озогамицин е конюгат антитяло-лекарство (antibody-drug conjugate, ADC), състоящ се от моноклонално антитяло, насочено към CD33 (hP67.6; рекомбинантно хуманизирано имуноглобулин [Ig] G4 капа антитяло, произведено в клетъчна култура от бозайник в NS0 клетки), което е ковалентно свързано към цитотоксично средство N-ацетил-гама-калихеамицин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бяла до почти бяла компактна маса или прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MYLOTARG е показан за комбинирано лечение с даунорубицин (DNR) и цитарабин (AraC) за лечение на пациенти на възраст 15 и повече години с нелекувана преди това *de novo* CD33-положителна остра миелоидна левкемия (ОМЛ), с изключение на остра промиелоцитна левкемия (ОПЛ) (вж. точка 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

MYLOTARG трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти и в среда, в която са налични условия за незабавно извършване на пълна ресусцитация.

MYLOTARG трябва да се използва само при пациенти, отговарящи на критериите за получаване на интензивна индукционна химиотерапия.

1 час преди прилагането се препоръчва премедикация с кортикостероид, антихистамин и ацетаминофен (парацетамол), за да се облекчат симптомите, свързани с инфузията (вж. точка 4.4).

Трябва да се предприемат подходящи мерки за предотвратяване на развитието на свързана с туморен лизис хиперурикемия, като хидратация, прилагане на антихиперурикемични или други средства за лечение на хиперурикемия (вж. точка 4.4).

Дозировка

Индукция

Препоръчителната доза MYLOTARG е 3 mg/m²/доза (до максимум един флакон от 5 mg), приложени чрез инфузия в продължение на 2-часов период на дни 1, 4 и 7 в комбинация с DNR 60 mg/m²/ден, приложени чрез инфузия в продължение на 30 минути на ден 1 до ден 3, и AraC 200 mg/m²/ден чрез непрекъснатата инфузия на ден 1 до ден 7.

Ако е необходима втора индукция, MYLOTARG не трябва да се прилага по време на втората индукционна терапия. Само DNR и AraC трябва да се прилагат по време на втория индукционен цикъл в следната препоръчителна доза: DNR 35 mg/m²/ден на дни 1 и 2 и AraC 1 g/m² на всеки 12 часа на ден 1 до ден 3.

Консолидация

При пациентите, при които се наблюдава пълна ремисия (CR) след индукция, дефинирана като по-малко от 5% бласти в нормоцелуларен костен мозък и абсолютен брой на неутрофилите (ANC) над $1,0 \times 10^9$ клетки/l с брой на тромбоцитите $100 \times 10^9/l$ или повече в периферна кръв при отсъствието на трансфузия, се препоръчват до 2 консолидационни курса на интравенозно приложен DNR (60 mg/m² за 1 ден [първи курс] или 2 дни [втори курс]) в комбинация с интравенозно приложен AraC (1 g/m² на 12 часа, приложени чрез инфузия в продължение на 2 часа на ден 1 до ден 4) с интравенозно приложен MYLOTARG (3 mg/m²/доза, приложени чрез инфузия в продължение на 2 часа до максимална доза от един флакон от 5 mg на ден 1).

Таблица 1. Схема на прилагане на MYLOTARG в комбинация с химиотерапия

Курс на лечение	MYLOTARG	Даунорубицин	цитарабин
Индукция ^a	3 mg/m ² /доза (до максимум един флакон от 5 mg) на дни 1, 4 и 7	60 mg/m ² /ден на ден 1 до ден 3	200 mg/m ² /ден на ден 1 до ден 7
Втора индукция (ако е необходимо)	MYLOTARG не трябва да се прилага по време на втората индукция.	35 mg/m ² /ден на ден 1 до ден 2	1 g/m ² /всеки 12 часа на ден 1 до ден 3
Консолидационен курс 1 ^{a,б}	3 mg/m ² /доза (до максимум един флакон от 5 mg) на ден 1	60 mg/m ² /ден на ден 1	1 g/m ² /на всеки 12 часа на ден 1 до ден 4
Консолидационен курс 2 ^{a,б}	3 mg/m ² /доза (до максимум един флакон от 5 mg) на ден 1	60 mg/m ² /ден на ден 1 до ден 2	1 g/m ² /на всеки 12 часа на ден 1 до ден 4

^a. Вижте таблица 3 и таблица 4 за информация относно промените на дозата.

^б. При пациентите, при които се наблюдава пълна ремисия (CR) след индукция.

Промени в дозата и схемата

Промени в схемата за хиперлевкоцитоза

При пациентите с хиперлевкоцитна (брой на левкоцитите $\geq 30\,000/mm^3$) ОМЛ се препоръчва циторедукция или с левкофереза, перорална хидроксиурея, или AraC със или без хидроксиурея, за намаляване на броя на периферните бели кръвни клетки (WBC) 48 часа преди прилагането на MYLOTARG.

Ако AraC се използва за левкоредукция, със или без хидроксиурея, при пациентите с

нелекувана преди това *de novo* хиперлевкоцитна ОМЛ, получаващи MYLOTARG в комбинирана терапия, приложете следната модифицирана схема (таблица 2):

Таблица 2. Промяна на схемата за лечение на хиперлевкоцитоза с цитарабин

Курс на лечение	MYLOTARG	даунорубин	цитарабин	хидроксиурей
Индукция ^a	3 mg/m ² /доза (до максимум един флакон от 5 mg) на дни 3, 6 и 9	60 mg/m ² /ден на ден 3 до ден 5	200 mg/m ² /ден на ден 1 до ден 7	Ден 1 (съгласно стандартната медицинска практика)

Вижте таблица 1 относно препоръките за дозата за консолидационния курс.

^a. Вижте таблица 3 и таблица 4 за информацията относно допълнителни промени на дозата.

Промени в дозата поради нежелани лекарствени реакции

Промяна в дозата на MYLOTARG се препоръчва въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост (вж. точка 4.4). Овладеяването на някои нежелани лекарствени реакции може да изисква прекъсвания на прилагането или окончателно прекратяване на MYLOTARG (вж. точки 4.4 и 4.8).

В таблица 3 и 4 са представени указанията за промени в дозата съответно при прояви на хематологична и нехематологична токсичност.

Таблица 3. Промени на дозата при прояви на хематологична токсичност

Хематологична токсичност	Промени на дозата
Персистираща тромбоцитопения (тромбоцити < 100 000/mm ³ на планираната начална дата на консолидационния курс)	<ul style="list-style-type: none"> Отложете началото на консолидационния курс. Ако броят на тромбоцитите се възстанови до $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ в рамките на 14 дни след планираната начална дата на консолидационния курс: започнете консолидационна терапия (вж. описаното в таблица 1). Ако броят на тромбоцитите се възстанови до $< 100\,000/\text{mm}^3$ и $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ в рамките на 14 дни след планираната начална дата на консолидационния курс: MYLOTARG не трябва да се въвежда отново и консолидационната терапия трябва да се състои само от DNR и AraC. Ако при възстановяването броят на тромбоцитите остане $< 50\,000/\text{mm}^3$ за повече от 14 дни, трябва да се извърши преразглеждане на консолидационната терапия и изследване на ВМА с цел преоценка на състоянието на пациента.
Персистираща неутропения	<ul style="list-style-type: none"> Ако броят на неутрофили не се възстанови до повече от $500/\text{mm}^3$ в рамките на 14 дни след планираната начална дата на консолидационния курс (14 дни след възстановяване на хематологичните показатели след предишния цикъл), прекратете приложението на MYLOTARG (не прилагайте MYLOTARG по време на консолидационните цикли).

Съкращения: AML = остра миелоидна левкемия; AraC = цитарабин; ВМА = аспират от костен мозък, DNR = даунорубин.

Таблица 4. Промени на дозата за нехематологична токсичност

Нехематологична токсичност	Промени на дозата
VOD/SOS	Прекратете MYLOTARG (вж. точка 4.4).
Общ билирубин $> 2 \times \text{ULN}$ и AST и/или ALT $> 2,5 \times \text{ULN}$	Отложете приложението на MYLOTARG до възстановяване на общия билирубин до $\leq 2 \times \text{ULN}$ и AST и ALT до $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ преди всяка доза. Да се обмисли пропускане на планирана доза при забавяне по-голямо от 2 дни между последователните инфузии.
Реакции, свързани с инфузията	Прекъснете инфузията и приложете подходящи медицински грижи според тежестта на симптомите. Трябва да се извършва проследяване на пациентите до пълно отзвучаване на признаците и симптомите и инфузията може да се възобнови. Обмислете окончателно прекратяване на лечението при тежки или животозастрашаващи реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4).
Друга тежка или животозастрашаваща нехематологична токсичност	Отложете лечението с MYLOTARG до възстановяване до степен не повече от лека. Да се обмисли пропускане на планирана доза при забавяне по-голямо от 2 дни между последователните инфузии.

Съкращения: ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; SOS = синдром на синусоидална обструкция; ULN = горна граница на нормата; VOD = венооклузивна болест.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на началната доза при пациентите с чернодробно увреждане, дефинирано чрез общ билирубин $\leq 2 \times$ горната граница на нормата (ULN) и аспартат аминотрансфераза (AST)/аланин аминотрансфераза (ALT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$. Отложете приложението на MYLOTARG до възстановяване на общия билирубин до $\leq 2 \times \text{ULN}$ и AST и ALT до $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ преди всяка доза (вж. таблица 4, точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. MYLOTARG не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане. MYLOTARG не претърпява бъбречен клирънс; фармакокинетиката при пациенти с тежко бъбречно увреждане не е известна (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MYLOTARG при пациенти на възраст под 15 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

MYLOTARG е за интравенозно приложение и трябва да се разтвори и разрежи преди приложение (вж. точка 6.6). Когато е реконституиран до концентрация 1 mg/ml, съдържанието,

което може да се изтегли от един флакон, е 4,5 mg (4,5 ml). Реконституираният и разреден разтвор трябва да се приложи интравенозно чрез инфузия в продължение на период от 2 часа при внимателно клинично наблюдение, включително пулс, кръвно налягане и температура. MYLOTARG не трябва да се прилага като интравенозно струйно вливане или болус (вж. точка 6.6).

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Хепатотоксичност, включително венооклузивна болест на черния дроб/синдром на синусоидална обструкция (VOD/SOS)

Съобщава се за хепатотоксичност, включително животозастрашаваща, и понякога летална чернодробна недостатъчност и VOD/SOS при пациенти, лекувани с MYLOTARG (вж. точка 4.8).

Въз основа на анализа на потенциалните рискови фактори, възрастни пациенти, които получават MYLOTARG като монотерапия или преди, или след трансплантация на хемопоетични стволови клетки (HSCT), както и пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, са с повишен риск от развитие на VOD (вж. точка 4.8).

Поради риска от VOD/SOS трябва да се извършва внимателно проследяване за признаци и симптоми на VOD/SOS; тези признаци и симптоми може да включват повишаване на ALT, AST, общ билирубин и алкална фосфатаза, които трябва да се проследяват преди всяка доза MYLOTARG, хепатомегалия (която може да е болезнена), бързо повишаване на теглото и асцит. При проследяване само на общия билирубин може да не бъдат идентифицирани всички пациенти с риск от VOD/SOS. При пациентите, при които се наблюдават отклонения в чернодробните функционални показатели, се препоръчва по-честото им проследяване, както и на клиничните признаци и симптоми на хепатотоксичност. При пациентите, които преминават към HSCT, се препоръчва внимателно проследяване на чернодробните функционални показатели през периода след HSCT, според необходимостта. Не е установена категорична връзка между VOD и времето на HSCT, по отношение на по-високите дози на MYLOTARG като монотерапия, но при проучването ALFA-0701 се препоръчва интервал от 2 месеца между последната доза на MYLOTARG и HSCT.

Лечението на признаците или симптомите на чернодробна токсичност може да изисква прекъсване на приложението или прекратяване на MYLOTARG (вж. точка 4.2). При пациентите, при които се наблюдава VOD/SOS, MYLOTARG трябва да се прекрати и пациентите да се лекуват съгласно стандартната медицинска практика.

Реакции, свързани с инфузията (включително анафилаксия)

В клинични проучвания се съобщава за свързани с инфузията реакции, включително анафилаксия (вж. точка 4.8). В постмаркетинговия период са получени съобщения за летални реакции, свързани с инфузията. Признаците и симптомите на реакции, свързани с инфузията,

може да включват треска и втрисане, и по-рядко хипотония, тахикардия и респираторни симптоми, които могат да се наблюдават през първите 24 часа след приложението. Инфузията на MYLOTARG трябва да се извършва при внимателно клинично наблюдение, включително пулс, кръвно налягане и температура. Премедикация с кортикостероид, антихистамин и ацетаминофен (парацетамол) се препоръчва 1 час преди прилагането на MYLOTARG (вж. точка 4.2). Инфузията трябва незабавно да се прекъсне при пациентите, при които се наблюдават данни за тежки реакции, особено диспнея, бронхоспазъм или клинично значима хипотония. Пациентите трябва да се проследяват до пълното отзвучаване на признаците и симптомите. Сериозно трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациентите, при които се проявят признаци или симптоми на анафилаксия, включително тежки респираторни симптоми или клинично значима хипотония (вж. точка 4.2).

Миелосупресия

В клинични проучвания се съобщава за неутропения, тромбоцитопения, анемия, левкопения, фебрилна неутропения, лимфопения и панцитопения, някои от които животозастрашаващи или летални (вж. точка 4.8). Усложненията, свързани с неутропения и тромбоцитопения, може да включват съответно инфекции и кървене/хеморагични реакции. Съобщава се за инфекции и кървене/хеморагични реакции, някои от които животозастрашаващи или летални.

Преди всяка доза MYLOTARG трябва да се извършва проследяване на пълната кръвна картина. По време на лечението трябва да се извършва проследяване за признаци и симптоми на инфекция, кървене/хеморагия или други ефекти на миелосупресия. Показано е рутинно наблюдение на клиничните и лабораторни показатели по време на и след лечение.

При лечението на пациентите с тежка инфекция, кървене/хеморагия или други ефекти на миелосупресия, включително тежка неутропения или персистираща тромбоцитопения, може да се изисква отлагане на приложението или окончателно прекратяване на MYLOTARG (вж. точка 4.2).

Синдром на туморен лизис (TLS)

В клинични проучвания се съобщава за TLS (вж. точка 4.8). В постмаркетинговия период има съобщения за летален изход при TLS, усложнен от остро бъбречно увреждане. При пациентите с хиперлевкоцитна ОМЛ трябва да се обмисли левкоредукция с хидроксиурея или левкофереза за намаляване на броя на левкоцитите в периферната кръв до по-малко от 30 000/mm³ преди прилагането на MYLOTARG с цел намаляване на риска от индуциране на TLS (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на TLS и да се прилага лечение съгласно стандартната медицинска практика. Трябва да се предприемат подходящи мерки за предотвратяване на развитието на свързана с туморен лизис хиперурикемия, като хидратация, прилагане на антихиперурикемични средства (напр. алопуринол) или други средства за лечение на хиперурикемия (напр. разбуриказа).

ОМЛ с висока степен на цитогенетичен риск

Ефикасността на MYLOTARG е демонстрирана при пациенти с ОМЛ с ниска и средна степен на цитогенетичен риск като остава несигурност по отношение на размера на ефекта при пациенти с висока степен на цитогенетичен риск (вж. точка 5.1). При пациентите, лекувани с MYLOTARG в комбинация с даунорубин и цитарабин за новодиагностицирана *de novo* ОМЛ, когато бъдат получени резултатите от цитогенетично изследване, трябва да се обмисли дали потенциалната полза от продължаване на лечението с MYLOTARG превишава рисковете за отделния пациент (вж. точка 5.1).

Контрацепция

Жените с детероден потенциал, или партньорите на жени с детероден потенциал, трябва да бъдат посъветвани да използват 2 метода на ефективна контрацепция по време на лечението с MYLOTARG за поне 7 месеца (жени) или 4 месеца (мъже) след последната доза (вж. точка 4.6).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт може допълнително да се приготви за приложение с разтвори, съдържащи натрий (вж. точки 4.2 и 6.6), и това трябва да се вземе предвид във връзка с общото количество на натрий от всички източници, което ще бъде приложено на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани клинични проучвания за взаимодействията с MYLOTARG. Вижте точка 5.2 за наличните данни от *in vitro* проучвания.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато им се прилага MYLOTARG.

Жените с детероден потенциал, или партньорите на жени с детероден потенциал, трябва да бъдат посъветвани да използват 2 метода на ефективна контрацепция по време на лечението с MYLOTARG за поне 7 месеца (жени) или 4 месеца (мъже) след последната доза.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на гемтузумаб озогамицин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

MYLOTARG не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката не превишава потенциалните рискове за фетуса. Бременните жени или пациентките, които забременеят, докато получават гемтузумаб озогамицин, или лекувани пациенти от мъжки пол като партньори на бременни жени трябва да се уведомят за потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Липсва информация относно присъствието на гемтузумаб озогамицин или неговите метаболити в кърмата, ефектите върху кърмачето или производството на кърма. Поради потенциала за нежелани лекарствени реакции при кърмачетата, жените не трябва да кърмят по време на лечението с MYLOTARG и за поне 1 месец след последната доза (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Липсва информация относно фертилитета при пациенти. Въз основа на неклиничните данни, фертилитетът при мъжете и жените може да се компрометира от лечението с гемтузумаб озогамицин (вж. точка 5.3). Както мъжете, така и жените трябва да потърсят съвет за запазване на фертилитета преди лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MYLOTARG повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че може да изпитат умора, замаяност и главоболие по време на лечението с MYLOTARG (вж. точка 4.8). Поради това трябва да се обръща повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Цялостният профил на безопасност на MYLOTARG е базиран на данни от пациенти с остра миелоидна левкемия от проучването за комбинирана терапия ALFA-0701, проучванията за монотерапия и от постмаркетинговия опит. В проучването за комбинирана терапия данните за безопасност, състоящи се от избрани нежелани събития, възникнали по време на лечението (treatment emergent adverse events, TEAEs), считани за най-важни за разбирането на профила на безопасност на MYLOTARG, се състоят от всички степени хеморагия, всички степени VOD и тежки инфекции. Всичките тези TEAEs са определени като нежелани лекарствени реакции. Поради това ограничено събиране на данни лабораторните данни от проучването за комбинирана терапия са включени в таблица 5. Информацията за нежеланите лекарствени реакции от проучванията за монотерапия с използване на схема с нефракционирани дози (проучвания 201/202/203) и постмаркетинговия опит е представена в таблица 6, а информацията от проучването за монотерапия B1761031 с използване на схема с фракционирани дози е представена в раздела по-долу, за да се предостави пълно охарактеризиране на нежеланите лекарствени реакции.

В проучването за комбинирана терапия ALFA-0701 клинично значимите сериозни нежелани лекарствени реакции са хепатотоксичност, включително VOD/SOS (3,8%), хеморагия (9,9%), тежка инфекция (41,2%) и синдром на туморен лизис (1,5%). В проучванията за монотерапия (проучвания 201/202/203), клинично значимите сериозни нежелани лекарствени реакции включват също реакции, свързани с инфузията (2,5%), тромбоцитопения (21,7%) и неутропения (34,3%). В проучването за монотерапия B1761031 клинично значимите сериозни нежелани лекарствени реакции включват инфекция (30,0%), фебрилна неутропения (22,0%), пирексия (6,0%), хеморагия (4,0%), тромбоцитопения (4,0%), анемия (2,0%) и тахикардия (2,0%).

Най-честите нежелани лекарствени реакции (> 30%) в проучването за комбинирана терапия са хеморагия и инфекция. В проучванията за монотерапия (проучвания 201/202/203) най-честите нежелани лекарствени реакции (> 30%) включват пирексия, гадене, инфекция, втрисане, хеморагия, повръщане, тромбоцитопения, умора, главоболие, стоматит, диария, коремна болка и неутропения. В проучването за монотерапия B1761031 най-честите нежелани лекарствени реакции (> 30%) включват инфекция (50,0%), фебрилна неутропения (40,0%) и хеморагия (32,0%).

Най-честите ($\geq 1\%$) нежелани лекарствени реакции, водещи до окончателно прекратяване на лечението в проучването за комбинирана терапия, са тромбоцитопения, VOD, хеморагия и инфекция. Най-честите ($\geq 1\%$) нежелани лекарствени реакции, водещи до окончателно прекратяване в проучванията за монотерапия (проучвания 201/202/203), са инфекция, кръвоизлив, мултиорганна недостатъчност и VOD. Нежеланите лекарствени реакции, които водят до окончателно прекратяване в проучването за монотерапия B1761031, са инфекция и пирексия.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са представени по системо-органен клас (СОК) и категории за честота, дефинирани чрез използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки

(< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5. Избрани ** нежелани лекарствени реакции при пациенти, получаващи MYLOTARG в проучването за комбинирана терапия (ALFA-0701)

Системо-органен клас <i>Честота</i> Предпочитан термин	MYLOTARG + даунорубицин + цитарабин (N = 131)		даунорубицин + цитарабин (N = 137)	
	Всички степенни %	Степен 3/4 %	Всички степенни %	Степен 3/4 %
Инфекции и инфестации				
<i>Много често</i>				
Инфекция* ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Съдови нарушения				
<i>Много често</i>				
Хеморагия* ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Хепатобилиарни нарушения				
<i>Често</i>				
Венооклузивна болест на черния дроб* ^b	4,6	2,3	1,5	1,5
Изследвания***				
<i>Много често</i>				
Понижен хемоглобин	100	86,2	100	89,7
Понижен брой тромбоцити	100	100	100	100
Понижен брой бели кръвни клетки	100	100	99,3	99,3
Понижен (абсолютен) брой на лимфоцитите	98,5	90,7	97,8	89,6
Понижен брой неутрофили	97,7	96,1	98,5	97,0
Хипергликемия	92,0	19,2	91,1	17,8
Повишена аспаргат аминотрансфераза (AST)	89,2	14,0	73,9	9,0
Удължено протромбиново време	84,8	3,3	89,1	0
Удължено активирано парциално тромбопластиново време	80,0	6,4	57,5	5,5
Повишена алкална фосфатаза	79,7	13,3	68,9	5,3
Повишена аланин аминотрансфераза (ALT)	78,3	10,9	81,3	15,7
Повишен билирубин в кръвта	51,6	7,1	50,8	3,8
Хиперурикемия	32,5	2,6	28,5	0

Съкращения: N = брой пациенти; ПТ = предпочитан термин

*Включително летален изход

** В това проучване при новодиагностицирана ОМЛ са събрани само избрани данни за безопасност.

***Честотата се основава на лабораторните стойности (степената е съгласно NCI CTCAE v4.03).

^a „Инфекция“ включва сепсис и бактериемия (53,4%), гъбична инфекция (15,3%), инфекция на долните дихателни пътища (5,3%), бактериална инфекция (9,2%), стомашно-чревна инфекция (8,4%), кожна инфекция (2,3%) и други инфекции (28,4%).

^b „Хеморагия“ включва хеморагия в централната нервна система (3,1%), хеморагия в горния отдел на стомашно-чревния тракт (33,6%), хеморагия в долния отдел на стомашно-чревния тракт (17,6%), подкожна хеморагия (60,3%), друга хеморагия (64,9%) и епистаксис (62,6%).

^b „Венооклузивна болест на черния дроб“ включва следните съобщени ПТ: венооклузивна болест и венооклузивна болест на черния дроб*.

Таблица 6. Нежелани лекарствени реакции при пациенти, които получават MYLOTARG в проучванията за монотерапия^{*}, и от постмаркетинговия период**

Системо-органен клас <i>Честота</i> Предпочитан термин	Всички степени %	Степен 3/4 %
Инфекции и инфестации		
<i>Много чести</i>		
Инфекция ^{*а}	68,2	32,8
Нарушения на кръвта и лимфната система		
<i>Много чести</i>		
Фебрилна неутропения	19,1	11,6
Тромбоцитопения ^б	48,4	48,0
Неутропения ^в	30,3	29,2
Анемия ^г	27,1	24,2
Левкопения ^д	26,7	26,7
<i>Чести</i>		
Панцитопения ^с	5,0	4,3
Лимфопения ^ж	3,6	3,2
Нарушения на имунната система		
<i>Чести</i>		
Реакция, свързана с инфузията ^з	7,6	3,6
Нарушения на метаболизма и храненето		
<i>Много чести</i>		
Хипергликемия ^и	11,2	6,9
Намален апетит	27,1	6,1
<i>Чести</i>		
Синдром на туморен лизис ^{**}	2,5	1,8
Нарушения на нервната система		
<i>Много чести</i>		
Главоболие	38,3	12,3
Сърдечни нарушения		
<i>Много чести</i>		
Тахикардия ^й	13,0	4,3
Съдови нарушения		
<i>Много чести</i>		
Хеморагия ^{*к}	67,1	23,8
Хипотония ^л	20,2	14,8
Хипертония ^м	17,3	10,5
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
<i>Много чести</i>		
Диспнея ^н	27,4	12,6
<i>С неизвестна честота</i>		
Интерстициална пневмония [*]		
Стомашно-чревни нарушения		
<i>Много чести</i>		
Повръщане	60,6	33,6
Диария	33,9	14,8
Коремна болка ^о	33,2	7,2
Гадене	71,1	39,3
Стоматит ^с	36,1	12,3
Запек	25,3	5,0
<i>Чести</i>		
Асцит	2,9	0,4
Диспепсия	8,7	1,1
Езофагит	1,8	0,7
<i>С неизвестна честота</i>		
Неутропеничен колит [*]		

Системо-органен клас <i>Честота</i> Предпочитан термин	Всички степени %	Степен 3/4 %
Хепатобилиарни нарушения		
<i>Много чести</i>		
Повишени трансминази ^p	24,5	18,8
Хипербилирубинемия ^c	13,0	10,5
<i>Чести</i>		
Венооклузивна болест на черния дроб ^{*г}	2,9	1,1
Хепатомегалия	2,5	0,7
Иктер	2,2	1,1
Абнормна чернодробна функция ^y	2,5	1,4
Повишена гама-глутамилтрансфераза	1,8	0,7
<i>Нечести</i>		
Чернодробна недостатъчност ^{**}	0,4	0,4
Синдром на Budd-Chiari [#]	0,4	0,4
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
<i>Много чести</i>		
Обрив ^ф	19,9	5,8
<i>Чести</i>		
Еритем ^x	9,4	2,2
Пруритус	5,4	0,4
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
<i>С неизвестна честота</i>		
Хеморагичен цистит [*]		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
<i>Много чести</i>		
Пирексия ^y	82,7	52,3
Оток ^ч	21,3	3,2
Умора ^ш	41,2	11,2
Втрисане	67,9	17,3
<i>Чести</i>		
Мултиорганна недостатъчност [*]	2,2	0,7
Изследвания		
<i>Много чести</i>		
Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта	16,6	7,2
<i>Чести</i>		
Повишена алкална фосфатаза в кръвта	8,7	6,1

*Включително летален изход

**Включително летални нежелани лекарствени реакции при постмаркетингови условия

***MYLOTARG при лечение на рецидивираща ОМЛ (9 mg/m²) (проучвания 201/202/203).

#Единични случаи

Съкращение: ПТ = предпочитан термин

^{a.} „Инфекция“ включва сепсис и бактериемия (25,6%), гъбична инфекция (10,5%), инфекция на долните дихателни пътища (13,0%), инфекция на горните дихателни пътища (4,3%), бактериална инфекция (3,6%), вирусна инфекция (24,2%), стомашно-чревна инфекция (3,3%), кожна инфекция (7,9%) и други инфекции (19,5%). Съобщава се също за постмаркетингови (в категория "с неизвестна честота") гъбични белодробни инфекции, включително белодробна микоза и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*^{*}; както и бактериални инфекции, включително инфекция, причинена от *Stenotrophomonas*.

^{b.} „Тромбоцитопения“ включва следните съобщени ПТ: понижен брой на тромбоцитите и тромбоцитопения^{*}.

^{v.} „Неутропения“ включва следните съобщени ПТ: неутропения, гранулоцитопения и намален брой на неутрофилите.

^{г.} „Анемия“ включва следните съобщени ПТ: анемия и понижен хемоглобин.

^{д.} „Левкопения“ включва следните съобщени ПТ: левкопения и намален брой на белите кръвни клетки.

^{e.} „Панцитопения“ включва следните съобщени ПТ: панцитопения и костномозъчна недостатъчност.

^{ж.} „Лимфопения“ включва следните съобщени ПТ: лимфопения и понижен брой на лимфоцитите.

- з. Реакциите, свързани с инфузията, включват следните съобщени ПТ: реакция, свързана с инфузията, уртикария, свръхчувствителност, бронхоспазъм, свръхчувствителност към лекарството и уртикария на мястото на инжекцията[#].
- и. „Хипергликемия“ включва следните съобщени ПТ: хипергликемия и повишена кръвна глюкоза[#].
- й. „Тахикардия“ включва следните съобщени ПТ: тахикардия, синусова тахикардия, повишена сърдечна честота[#] и суправентрикуларна тахикардия[#].
- к. „Хеморагии“ включват хеморагия в централната нервна система (5,1%), хеморагия в хеморагия в горния отдел на стомашно-чревния тракт (21,3%), хеморагия в долния отдел на стомашно-чревния тракт (15,2%), подкожна хеморагия (28,5%), друга хеморагия (32,9%) и епистаксис (28,5%).
- л. „Хипотония“ включва следните съобщени ПТ: хипотония и понижено кръвно налягане.
- м. „Хипертония“ включва следните съобщени ПТ: хипертония и повишено кръвно налягане.
- н. „Диспнея“ включва следните съобщени ПТ: диспнея и диспнея при натоварване.
- о. „Коремна болка“ включва следните съобщени ПТ: коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, абдоминален дискомфорт и болезненост в областта на корема.
- п. „Стоматит“ включва следните ПТ: възпаление на лигавицата, орофарингеална болка, стоматит, язви в устата, болка в устата, образуване на мехури по лигавицата на устата, афтозен стоматит, язви по езика, глосодиния, еритем на устната лигавица, глосит[#] и орофарингеални мехури[#].
- р. „Повишени трансминази“ включват следните съобщени ПТ: повишени трансминази, хепатоцелуларно поражение, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза и повишени чернодробни ензими.
- с. „Хипербилирубинемия“ включва следните съобщени ПТ: повишен билирубин в кръвта и хипербилирубинемия.
- т. „Венооклузивна болест на черния дроб“ включва следните съобщени ПТ: венооклузивна болест и венооклузивна болест на черния дроб[#].
- у. „Абнормна чернодробна функция“ включва следните съобщени ПТ: отклонения в чернодробните функционални показатели и абнормна чернодробна функция.
- ф. „Обрив“ включва следните съобщени ПТ: обрив, дерматит[#], алергичен дерматит[#], булозен дерматит, контактен дерматит, ексфолиативен дерматит[#], лекарствен обрив, алергичен пруритус[#] и еритематозен обрив[#], макулозен обрив[#], макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, пруритичен обрив, везикулозен обрив[#].
- х. „Еритем“ включва следните съобщени ПТ: еритем на мястото на катетъра, еритем и еритем на мястото на инфузията[#].
- ц. „Пирексия“ включва следните съобщени ПТ: пирексия, повишена телесна температура и хипертермия.
- ч. „Оток“ включва следните съобщени ПТ: оток, оток на лицето, периферен оток, подуване на лицето, генерализиран оток и периорбитален оток.
- ш. „Умора“ включва следните съобщени ПТ: умора, астения, летаргия и неразположение.

Описание на избрани нежелани реакции

Хепатотоксичност, включително VOD на черния дроб/SOS

В проучването за комбинирана терапия са събрани данни за VOD и отклонения в чернодробните лабораторни показатели. Допълнително охарактеризиране на нежеланите реакции на хепатотоксичност е получено от проучванията за монотерапия.

В проучването за комбинирана терапия (N = 131), VOD е докладвана при 6 (4,6%) пациенти по време на или след лечение, 2 (1,5%) от тези реакции са летални (вж. таблица 5). Пет (3,8%) от тези VOD реакции са наблюдавани в рамките на 28 дни от която и да е доза на гемтузумаб озогамидин. Едно VOD събитие е наблюдавано повече от 28 дни от последната доза на гемтузумаб озогамидин; 1 от тези събития е възникнало няколко дни след започването на кондициониращия режим за HSCT. Медианата на времето от последната доза на гемтузумаб озогамидин до появата на VOD е 9 дни (диапазон: 2-298 дни). VOD е съобщена и при 2 пациенти, получаващи MYLOTARG като последващо лечение след рецидив на ОМЛ след химиотерапия, в контролното рамо на проучването за комбинирана терапия. И при двамата пациенти се наблюдава VOD след повече от 28 дни от последната доза гемтузумаб озогамидин. Един от тези пациенти е получил VOD 25 дни след последващата HSCT.

В проучването за монотерапия B1761031 не са съобщени събития на VOD при нито един пациент. 1 (2,0%) пациент обаче получава летален синдром на нарушена капилярна пропускливост със симптоми, съответстващи на VOD (асцит и хипербилирубинемия). Събитията на хепатотоксичност степен 3 включват повишена гама-глутамилтрансфераза (4,0%), повишена аланин аминотрансфераза (2,0%), повишена аспартат аминотрансфераза (2,0%), хипоалбуминемия (2,0%) и повишени трансминази (2,0%). Няма пациенти с хепатотоксичност степен 4 или степен 5.

Въз основа на анализ на потенциалните рискови фактори от възрастните пациенти, получили нефракциониран MYLOTARG като монотерапия, при пациентите, получили HSCT преди експозиция на гемтузумаб озогамицин, има 2,6 пъти по-голяма вероятност (95% доверителен интервал [CI]: 1,448, 4,769) за развитие на VOD в сравнение с пациентите, които не са получили HSCT преди лечение с гемтузумаб озогамицин; при пациентите, получили HSCT след лечение с гемтузумаб озогамицин, има 2,9 пъти по-голяма вероятност (95% CI: 1,502, 5,636) за развитие на VOD в сравнение с пациентите, които не са получили HSCT след лечение с гемтузумаб озогамицин; при пациентите с умерено/тежко чернодробно увреждане на изходното ниво, има 8,7 пъти по-голяма вероятност (95% CI: 1,879, 39,862) за развитие на VOD в сравнение с пациентите без умерено/тежко чернодробно увреждане на изходното ниво.

Пациентите трябва да се проследяват за хепатотоксичност, съгласно препоръките в точка 4.4. Лечението на признаците или симптомите на чернодробна токсичност може да изисква прекъсване на приложението или прекратяване на MYLOTARG (вж. точка 4.2).

Миелосупресия

В проучването за комбинирана терапия при пациенти с нелекувана преди това *de novo* ОМЛ, лекувани с фракционирани дози гемтузумаб озогамицин в комбинация с химиотерапия, понижавания на левкоцитите, неутрофилите и тромбоцитите степен 3/4, са наблюдавани при съответно 131 (100%), 124 (96,1%) и 131 (100%) пациенти.

По време на фазата на индукция при 109 (83,2%) и 99 (75,6%) пациенти се наблюдава възстановяване на тромбоцитите до съответно 50 000/mm³ и 100 000/mm³. Медианата на времето до възстановяване на броя на тромбоцитите до 50 000/mm³ и 100 000/mm³ е съответно 34 и 35 дни. По време на фазата на консолидация 1 при 92 (94,8%) и 71 (73,2%) пациенти се наблюдава възстановяване на тромбоцитите до съответно 50 000/mm³ и 100 000/mm³. Медианата на времето до възстановяване на броя на тромбоцитите до 50 000/mm³ и 100 000/mm³ е съответно 32 и 35 дни. По време на фазата на консолидация 2 при 80 (97,6%) и 70 (85,4%) пациенти се наблюдава възстановяване на тромбоцитите до съответно 50 000/mm³ и 100 000/mm³. Медианата на времето до възстановяване на броя на тромбоцитите до 50 000/mm³ и 100 000/mm³ е съответно 36,5 и 43 дни.

Тромбоцитопения с брой на тромбоцитите < 50 000/mm³, персистираща до 45 дни след започване на лечението при пациентите с отговор (CR и непълно възстановяване на тромбоцитите [CRp]) се наблюдава при 22 (20,4%) от пациентите. Броят на пациентите с персистираща тромбоцитопения остава сходен по време на курсовете на лечение (8 [7,4%] пациенти по време на индукционната фаза и 8 [8,5%] пациенти във фазата на консолидация 1 и 10 [13,2%] пациенти във фазата на консолидация 2).

По време на фазата на индукция при 121 (92,4%) и 118 (90,1%) пациенти се наблюдава документирано възстановяване на неутрофилите до ANC съответно 500/mm³ и 1 000/mm³. Медианата на времето до възстановяване на неутрофилите до ANC 500/mm³ и 1 000/mm³ е 25 дни. Във фазата на консолидация 1 на лечението при 94 (96,9%) пациенти се наблюдава възстановяване на броя на неутрофилите до 500/mm³, а при 91 (94%) пациенти възстановяване на броя до 1 000/mm³. Медианата на времето до възстановяване на броя на неутрофилите до ANC от 500/mm³ и 1 000/mm³ е съответно 21 и 25 дни. Във фазата на консолидация 2 на лечението при 80 (97,6%) пациенти се наблюдава възстановяване на броя на неутрофилите до брой от 500/mm³, а при 79 (96,3%) пациенти – възстановяване на броя до 1 000/mm³. Медианата на времето до възстановяване на броя на неутрофилите до ANC от 500/mm³ и 1 000/mm³ е съответно 22 и 27 дни.

В проучването за комбинирана терапия при пациентите с *de novo* ОМЛ, лекувани с фракционирани дози гемтузумаб озогамицин в комбинация с химиотерапия (N = 131), при 102 (77,9%) пациенти се наблюдават тежки инфекции (степен ≥ 3) по всякаква причина. Свързана с лечението смърт, предизвикана от септичен шок, е докладвана при 2 (1,5%)

пациенти. Получени са съобщения за летални тежки инфекции при 1 (0,8%) пациент в рамата с MYLOTARG и 4 (2,92%) пациенти в контролното рамо.

В проучването за комбинирана терапия (N = 131) се съобщава за кървене/хеморагични реакции от всички степени и степен 3/4 при съответно 118 (90,1%) и 27 (20,6%) пациенти. Най-честите реакции на кървене/хеморагия степен 3 са, хематемеза (3,1%), хемоптиза (3,1%) и хематурия (2,3%). Получени са съобщения за реакции на кървене/хеморагия степен 4 при 4 (3,1%) пациенти (стомашно-чревна хеморагия, хеморагия и белодробно-алвеоларна хеморагия [2 пациенти]). Летални реакции на кървене/хеморагия са съобщени при 3 (2,3%) пациенти (церебрален хематом, интракраниален хематом и субдурален хематом).

В проучването за монотерапия B1761031 (N = 50) се съобщава за инфекции степен 3/4 при 10 (20%) пациенти. Най-често ($\geq 5,0\%$) съобщаваните инфекции степен 3/4 са сепсис и пневмония, всяка при 3 (6,0%) пациенти. Шест (6) (12,0%) пациенти са с инфекция степен 5 (сепсис при 4 [8,0%], атипична пневмония и COVID-19 пневмония, всяка при 1 [2,0%] пациент). Събития на кървене/хеморагия от всички степени се съобщават при 16 (32,0%) пациенти. Хеморагични събития степен 3/4 са наблюдавани при 2 (4,0%) пациенти (стомашна хеморагия степен 3 и травматична интракраниална хеморагия степен 4, всяка при 1 пациент). Не са получени съобщения за летални събития на кървене/хеморагия.

Лечението на пациентите с тежка инфекция, кървене/хеморагия или други ефекти на миелосупресия, включително тежка неутропения или тромбоцитопения, може да изисква отлагане на приложението или окончателно прекратяване на MYLOTARG (вж. точки 4.2 и 4.4).

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност.

В проучването за монотерапия B1761031 при 50 възрастни пациенти с рецидивираща или рефрактерна CD33-положителна ОМЛ, антилекарствените антитела (anti-drug antibody, ADA) срещу MYLOTARG са оценени с използване на електрохемилюминисцентен (ECL) метод. За пациентите, чиито проби за ADA са с положителен резултат, е разработен клетъчно базиран тест за измерване на неутрализиращите антитела (neutralizing antibody, NAb) срещу MYLOTARG.

Честотата на ADA и NAb е съответно 6 (12,0%) и 1 (2,0%). Наличието на ADA няма статистически или клинично значими ефекти върху ФК на общите hP67.6 антитела или конюгирания калихеамицин. Никой от пациентите не получава анафилаксия, свръхчувствителност или други клинични последици, свързани с ADA. Няма данни, че наличието на ADA има пряка връзка с каквито и да е потенциални проблеми, свързани с безопасността.

Откриването на ADA зависи в голяма степен от чувствителността и специфичността на анализа. Честотата на положителния резултат за антитела при теста може да бъде повлияна от няколко фактора, включително методологията на изпитването, концентрациите на циркулиращ гемтузумаб озогамидин, обработката на пробата, времето на вземане на пробата, съпътстващите лечения и подлежащото заболяване. Поради тези причини сравнението на честотата на антителата срещу гемтузумаб озогамидин с честотата на антителата срещу други продукти може да е подвеждащо.

Педиатрична популация

Нелекувана преди това ОМЛ

Безопасността и ефикасността на MYLOTARG при деца и юноши с нелекувана преди това ОМЛ на възраст под 15 години не са установени (вж. точка 4.2).

В завършеното рандомизирано педиатрично проучване фаза 3 AAML0531 (вж. точка 5.1), гемтузумаб озогамицин, комбиниран с интензивна терапия от първа линия, при 1 063 новодиагностицирани деца (93,7% от пациентите на възраст < 18 години) и млади възрастни (6,3% от пациентите) с *de novo* ОМЛ на възраст 0 до 29 години, профилът на безопасност е сходен с този, наблюдаван в другите проучвания с гемтузумаб озогамицин в комбинация с интензивна химиотерапия при възрастни пациенти с *de novo* ОМЛ. Оптималната доза на гемтузумаб озогамицин за педиатрични пациенти, обаче, не е установена, тъй като в проучването AAML0531, по време на втория период на интензифициране след втората доза гемтузумаб озогамицин, при по-голямата част от пациентите в рамото с гемтузумаб озогамицин се наблюдава удължено време на възстановяване на неутрофилите (> 59 дни), в сравнение с рамото със сравнителния продукт (21,0% спрямо 11,5%) и повече пациенти са починали по време на ремисия (5,5% спрямо 2,8%).

Рецидивираща или рефрактерна ОМЛ

Безопасността и ефикасността на MYLOTARG при педиатрични пациенти с рецидивираща или рефрактерна ОМЛ не са установени (вж. точки 4.1 и 4.2).

Резултатите за безопасност, наблюдавани при системен преглед на литературата за проучвания, оценяващи MYLOTARG при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1), са представени в таблица 7.

Таблица 7. Резултати за безопасност, базирани на системен преглед на литературата при педиатрични пациенти с рецидивираща или рефрактерна ОМЛ, получаващи MYLOTARG

	Монотерапия						Комбинация ^а					
	Фракциониран ^б MYLOTARG			Нефракциониран ^б MYLOTARG			Фракциониран ^б MYLOTARG			Нефракциониран ^б MYLOTARG		
	Брой на проучванията	N (диапазон)	Честота ^в (%)	Брой на проучванията	N (диапазон)	Честота (%)	Брой на проучванията	N (диапазон)	Честота (%)	Брой на проучванията	N (диапазон)	Честота (%)
VOD	1	6	0	10	5, 30	6,8	2	3, 17	0	5	5, 84	4,4
VOD след HSCT	Не е съобщено			5	4, 14	19,1	2	3, 8	0	2	12, 28	14,7
Смърт^г	1	6	0	4	6, 29	10,8	Не е съобщено			3	5, 45	6,5
Инфекция	5 проучвания; N=бр. на проучване (диапазон) 12 – 30; 28,4%						4 проучвания; N=бр. на проучване (диапазон) 12 – 84; 42,2%					
Миелосупресия^д	При почти всички пациенти (> 90%) се наблюдава миелосупресия в рамките на проучванията											

а: Когато MYLOTARG се прилага в комбинация, цитарабин е част от комбинацията, изпитвана в 8 от 9-те проучвания.
б: Фракционирано прилагане се отнася за доза MYLOTARG 3 mg/m² на дни 1, 4, 7. Нефракционирано прилагане се отнася за MYLOTARG (обща доза в диапазона 1,8 mg/m² – 9 mg/m²) 2 пъти по време на цикъл през поне 14 дни.
в: Честотите в рамките на проучванията са изчислени с използване на метода на претеглена обратна дисперсия с фиксирани ефекти. Дяловете са трансформирани с двойна арксинус трансформация на Freeman-Tukey преди комбиниране на проучванията, като изчислената комбинирана честота след това е обратно трансформирана с хармонично средно на размера на извадките на проучванията.
г: В рамките на 30 дни от последната доза MYLOTARG.
д: Където е анализирана, медианата на възстановяване (дефинирано като 20 x 10⁹/l или 50 x 10⁹/l за тромбоцитите и 0,5 x 10⁹/l за неутрофилите) варира между 42 – 48 дни за тромбоцитите и 30 – 37 дни за неутрофилите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В клиничния опит не са получени съобщения за предозиране на MYLOTARG. Единични дози, по-високи от 9 mg/m² при възрастни, не са изследвани. Лечението при предозиране с MYLOTARG трябва да се състои от общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, други моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: L01FX02

Механизъм на действие

Гемтузумаб озогамицин е ADC, насочен към CD33. Гемтузумаб е хуманизирано антитяло, представляващо имуноглобулин клас G подтип 4 (IgG4), което специфично разпознава човешки CD33. Частта, състояща се от антитялото, се свързва специфично с CD33 антигена, който е зависим от сиалова киселина-свързващ протеин, намиращ се по повърхността на миелоидните левкемични бласти и незрелите нормални клетки на миеломоноцитната линия, но не и при нормални хемопоеични стволови клетки. Малката молекула, N-ацетил-гама-калихеамицин, е цитотоксичен, полусинтетичен продукт. N-ацетил-гама-калихеамицин е ковалентно свързан към антитялото чрез линкер, разцепващ се от AcBut (4-(4-ацетилфенокси) бутанова киселина). Неклиничните данни предполагат, че противораковата активност на гемтузумаб озогамицин се дължи на свързването на ADC към CD33-експресиращи ракови клетки, последвано от интернализация на ADC-CD33 комплекса и интрацелуларно освобождаване на N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид чрез хидролитично разцепване на линкера. Активирането на N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид индуцира разкъсването на двойноверижната ДНК, с което се индуцира спиране на клетъчния цикъл и апоптоза.

Предполага се, че е необходимо насищане във висок процент на CD33 антигенните места за максимално доставяне на калихеамицин до левкемичните бластни клетки. В няколко проучвания с едно средство е измерено CD33 насищането след прилагане на доза MYLOTARG при пациенти с рецидивираща и рефрактерна ОМЛ. Във всички проучвания, след прилагане на MYLOTARG при всички дозови нива от 2 mg/m² и по-високи, е наблюдавано близко до максималното насищане на периферни CD33, което предполага, че ниска доза гемтузумаб озогамицин е достатъчна за свързване на всички налични CD33 места.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучване ALFA-0701 при нелекувани преди това пациенти с de novo ОМЛ

Ефикасността и безопасността на MYLOTARG са оценени в многоцентрово, рандомизирано, открито, проучване фаза 3, сравняващо добавянето на MYLOTARG към стандартна химиотерапевтична индукционна схема на даунорубин и цитарабин (DA) спрямо DA самостоятелно. Пациентите, отговарящи на критериите, са на възраст между 50 и 70 години с нелекувана преди това *de novo* ОМЛ (проучване ALFA-0701). Пациентите с остра промиелоцитна левкемия (ОПЛ, ОМЛ3) и пациентите с ОМЛ, произтичаща от миелодиспластичен синдром (МДС) или вторична ОМЛ са изключени от проучването.

Първичната крайна точка е преживяемост без събитие (EFS). Вторичните крайни точки включват честота на CR и CRp, преживяемост без рецидив (RFS), обща преживяемост (OS) и безопасност на комбинацията DA със или без MYLOTARG.

Общо 271 пациенти са рандомизирани в това проучване, като 135 са разпределени на индукционна терапия с 3+7 DA плюс фракционирани $3 \text{ mg/m}^2 \times 3$ дози MYLOTARG, а 136 – на 3+7 DA самостоятелно (вж. точка 4.2). Позволен е и втори курс на индукционна терапия с DA, но без MYLOTARG, независимо от рамото на рандомизиране. Пациентите, в което и да е рамо, които не са получили втория курс на индукционна терапия и не са постигнали CR след индуциране, могат да получават спасителен курс на лечение, състоящ се от идарубицин, AraC и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF).

Пациентите с CR или CRp получават консолидационна терапия с 2 курса на лечение, включващи DNR и AraC със или без MYLOTARG според първоначалното рандомизиране. Пациентите, получили ремисия, са подходящи и за алогенна трансплантация. Препоръчва се интервал от поне 2 месеца между последната доза MYLOTARG и трансплантацията.

Като цяло медианата на възрастта на пациентите е 62 години (диапазон 50 до 70 години) и повечето пациенти (87,8%) са с функционално състояние по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG PS) от 0 до 1 на изходното ниво. Изходните характеристики са балансирани между терапевтичните рамена с изключение на пола, като в рамото с MYLOTARG са включени повече мъже (54,8%), отколкото в рамото с DA самостоятелно (44,1%). Като цяло 59,0% и 65,3% от пациентите са с документирано заболяване с благоприятен/умерен риск според класификацията на рисковете съответно на Националната онкологична мрежа на САЩ (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и Европейската левкемична мрежа (European LeukaemiaNet, ELN) 2010. CD33-експресията на ОМЛ бластите чрез поточна цитометрия, хармонизирана с локалните лабораторни резултати, е определена като цяло при 194/271 (71,6%) пациенти. Малък брой пациенти (13,7%) са с ниска CD33 експресия (под 30% от бластите).

Проучването е удовлетворило първичната си цел да демонстрира, че MYLOTARG, добавен във фракционирани дози ($3 \text{ mg/m}^2 \times 3$ дози) към стандартна индукционна химиотерапия за пациенти с нелекувана преди това *de novo* ОМЛ, води до статистически и клинично значимо подобрене на EFS. Медианата на EFS е 17,3 месеца (95% CI: 13,4, 30,0) в рамото с MYLOTARG, спрямо 9,5 месеца (95% CI: 8,1, 12,0) в рамото само с DA; коефициент на риск (HR) 0,562 (95% CI: 0,415, 0,762); 2-странна р-стойност = 0,0002 чрез логаритмичен рангов тест. Данните за ефикасност от проучването ALFA-0701 са обобщени в таблица 8, а кривите на Kaplan-Meier за EFS са показани на фигура 1.

Таблица 8. Резултати за ефикасност от проучването ALFA-0701 (mITT популация)

	MYLOTARG + даунорубин + цитарабин	даунорубин + цитарабин
Преживяемост без събитие (по преценка на изследователя)	N = 135	N = 136
Брой събития, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Медиана на EFS в месеци [95% CI] ^a	17,3 [13,4, 30,0]	9,5 [8,1, 12,0]
2-годишна EFS вероятност [95% CI] ^b	42,1 [32,9, 51,0]	18,2 [11,1, 26,7]
3-годишна EFS вероятност [95% CI] ^b	39,8 [30,2, 49,3]	13,6 [5,8, 24,8]
Коефициент на риск [95% CI] ^b	0,562 [0,415, 0,762]	
p-стойност ^г	0,0002	
Преживяемост без рецидив (по преценка на изследователя)	N = 110	N = 100
Брой събития, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Медиана на RFS в месеци [95% CI] ^a	28,0 [16,3, NE]	11,4 [10,0, 14,4]
Коефициент на риск [95% CI] ^b	0,526 [0,362, 0,764]	
p-стойност ^г	0,0006	
Обща преживяемост	N = 135	N = 136
Брой смъртни случаи, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Медиана на OS в месеци [95% CI] ^a	27,5 [21,4, 45,6]	21,8 [15,5, 27,4]
Коефициент на риск [95% CI] ^c	0,807 [0,596, 1,093]	
p-стойност ^г	0,1646	
Честота на отговор (по преценка на изследователя)	N = 135	N = 136
Общ отговор % [95% CI] ^д	81,5 [73,89, 87,64]	73,5 [65,28, 80,72]
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Разлика в риска [95% CI] ^e	7,95[-3,79, 19,85]	
p-стойност ^ж	0,1457	

Въз основа на първичната дефиниция на EFS: дати на събитие (неуспешно индуциране, рецидив или смърт), определени по преценка на изследователя.

Популацията mITT (модифицирана подлежаща на лечение (Modified Intent to Treat, mITT)) включва всички пациенти, които са рандомизирани, освен в случай на оттегляне на съгласието за участие преди започване на лечението, и те са анализирани според първоначалното рамо на рандомизиране.

Съкращения: CR = пълна ремисия; CRp = пълна ремисия с непълно възстановяване на тромбоцитите;

CI = доверителен интервал; EFS = преживяемост без събитие; mITT = модифицирана подлежаща на лечение;

n = брой; N = брой; NE = не може да бъде оценено; OS = обща преживяемост; RFS = преживяемост без рецидив.

^a. Медиана, оценена по метода на Kaplan-Meier; CI въз основа на метода на Brookmeyer-Crowley с двойнологаритмична (log-log) трансформация.

^b. Оценено от кривите на Kaplan-Meier. Вероятност (%), изчислено чрез метода произведение-граница; CI, изчислен от двойнологаритмична (log-log) трансформация на вероятността за преживяемост с използване на нормална апроксимация и формулата на Greenwood.

^b. Въз основа на модела на Cox за пропорционалност на риска спрямо даунорубин + цитарабин.

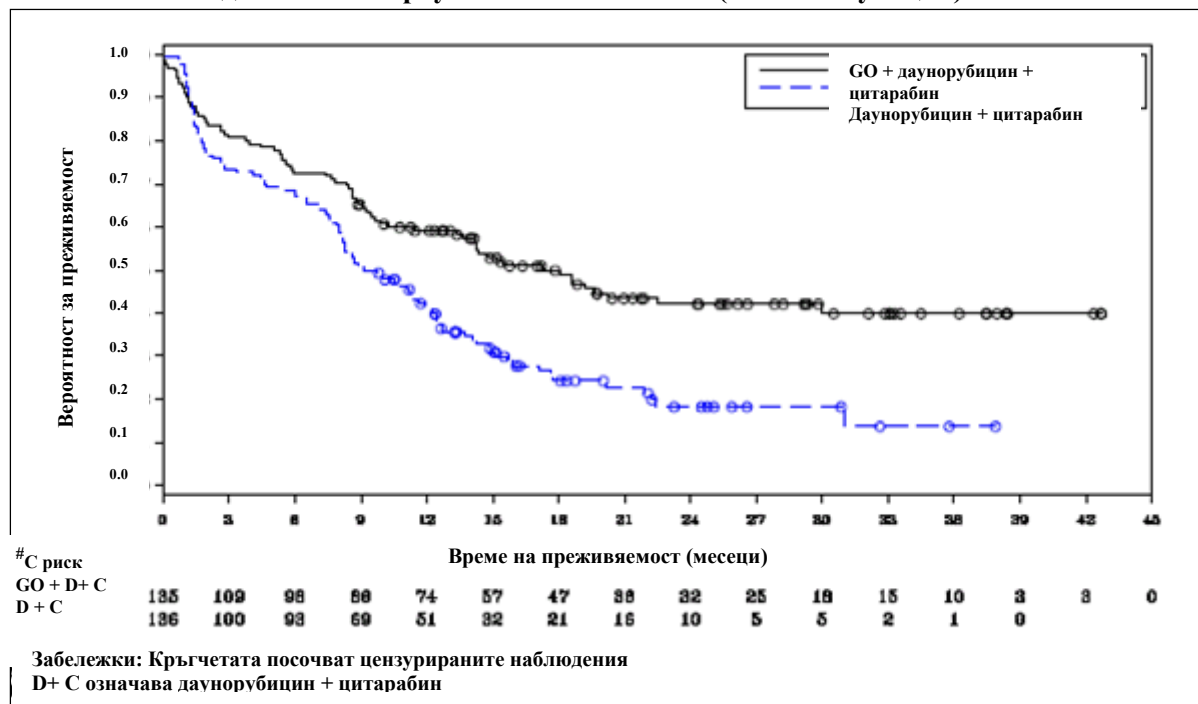
^г. 2-странна p-стойност от логаритмичния рангов тест.

^д. Отговор, дефиниран като CR+CRp.

^e. Разлика на общия отговор; CI, базиран на метода на Santner и Snell.

^ж. Въз основа на точния тест на Fisher.

Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier на преживяемостта без събитие по оценка на изследователя от проучването ALFA-0701 (mITT популация)



Съкращения: С = цитарабин; D = даунорубин; GO = гемтузумаб озогоамин; mITT = модифицирана, подлежаща на лечение.

Употреба при ОМЛ с висока степен на цитогенетичен риск

В подгрупови анализи в ALFA-0701, добавянето на MYLOTARG към стандартна комбинирана химиотерапия не подобрява EFS в подгрупата на пациентите с висока степен на цитогенетичен риск (HR 1,11; 95% CI: 0,63, 1,95). EFS и OS, анализирани по класификацията на цитогенетичния риск и класификацията на цитогенетичен/молекулярен риск, са представени в таблица 9 и таблица 10 по-долу.

Таблица 9. Преживяемост без събитие по оценка на изследователя съгласно класификациите на риска при ОМЛ от проучване ALFA-0701 (mITT популация)

	MYLOTARG + даунорубин + цитарабин	даунорубин + цитарабин
Цитогенетика (благоприятно заболяване/заболяване с умерен риск), N	94	95
Брой събития, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Медиана на EFS в месеци [95% CI] ^a	22,5 [15,5, NE]	11,6 [8,3, 13,7]
Коефициент на риск [95% CI] ^b	0,460 [0,313, 0,676]	
p-стойност ^b	< 0,0001	
Цитогенетика (неблагоприятно заболяване), N	27	30
Брой събития, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Медиана на EFS в месеци [95% CI] ^a	4,5 [1,1, 7,4]	2,8 [1,6, 8,7]
Коефициент на риск [95% CI] ^b	1,111 [0,633, 1,949]	
p-стойност ^b	0,7151	

	MYLOTARG + даунорубицин + цитарабин	даунорубицин + цитарабин
ELN (благоприятно заболяване/заболяване с умерен риск), N	86	91
Брой събития, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Медиана на EFS в месеци [95% CI] ^a	22,5 [15,5, NE]	12,2 [8,5, 14,3]
Коефициент на риск [95% CI] ^b	0,485 [0,325, 0,724]	
p-стойност ^b	0,0003	
ELN (лошо/неблагоприятно заболяване), N	37	36
Брой събития, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Медиана на EFS в месеци [95% CI] ^a	7,4 [3,7, 14,3]	4,0 [1,7, 8,6]
Коефициент на риск [95% CI] ^b	0,720 [0,430, 1,205]	
p-стойност ^b	0,2091	

Проучването ALFA-0701 не е с дизайн за проспективна оценка на ползата от MYLOTARG в подгрупи; анализите са представени само с описателни цели.

Въз основа на първичната дефиниция на EFS: дати на събитие (неуспешно индуциране, рецидив или смърт), определени по преценка на изследователя.

Популацията mITT включва всички пациенти, които са рандомизирани, освен в случай на оттегляне на съгласието за участие преди започване на лечението, и те са анализирани според първоначалното рамо на рандомизиране.

Съкращения: AML = остра миелоидна левкемия; CI = доверителен интервал; EFS = преживяемост без събитие; ELN = Европейската левкемична мрежа; mITT = модифицирана, подлежаща на лечение; n = брой; N = брой; NE = не може да бъде оценено.

а. Медиана, оценена по метода на Kaplan-Meier; CI въз основа на метода на Brookmeyer и Crowley с двойнологаритмична (log-log) трансформация.

б. Въз основа на модела на Cox за пропорционалност на риска спрямо даунорубицин + цитарабин.

в. 2-странна p-стойност от логаритмичен рангов тест.

Таблица 10. Обща преживяемост съгласно класификациите на риска при ОМЛ от проучване ALFA-0701 (mITT популация)

	MYLOTARG + даунорубицин + цитарабин	даунорубицин + цитарабин
Цитогенетика (благоприятно заболяване/заболяване с умерен риск), N	94	95
Брой смъртни случаи, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
Медиана на OS в месеци [95% CI] ^a	38,6 [24,4, NE]	26,0 [18,9, 39,7]
Коефициент на риск [95% CI] ^b	0,747 [0,511, 1,091]	
p-value ^b	0,1288	
Цитогенетика (неблагоприятно заболяване), N	27	30
Брой смъртни случаи, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
Медиана на OS в месеци [95% CI] ^a	12,0 [4,2, 14,2]	13,5 [9,4, 27,3]
Коефициент на риск [95% CI] ^b	1,553 [0,878, 2,748]	
p-value ^b	0,1267	
ELN (благоприятно заболяване/заболяване с умерен риск), N	86	91
Брой смъртни случаи, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
Медиана на OS в месеци [95% CI] ^a	45,6 [25,5, NE]	26,9 [19,3, 46,5]
Коефициент на риск [95% CI] ^b	0,730 [0,489, 1,089]	
p-value ^b	0,1216	
ELN (лошо/неблагоприятно заболяване), N	37	36
Брой смъртни случаи, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
Медиана на OS в месеци [95% CI] ^a	13,2 [7,0, 18,5]	13,5 [10,8, 19,8]
Коефициент на риск [95% CI] ^b	1,124 [0,677, 1,867]	
p-value ^b	0,6487	

Проучването ALFA-0701 не е с дизайн за проспективна оценка на ползата от MYLOTARG в подгрупи; анализите са представени само с описателни цели.

Популацията mITT включва всички пациенти, които са рандомизирани, освен в случай на оттегляне на съгласието за участие преди започване на лечението, и те са анализирани според първоначалното рамо на рандомизиране.

Съкращения: AML=остра миелоидна левкемия; CI=доверителен интервал; ELN = Европейската левкемична мрежа; mITT = модифицирана, подлежаща на лечение; n = брой; N = брой; NE = не може да бъде оценено; OS=обща преживяемост

а. Медиана, оценена по метода на Kaplan-Meier; CI въз основа на метода на Brookmeyer и Crowley с двойнологаритмична (log-log) трансформация.

б. Въз основа на модела на Cox за пропорционалност на риска спрямо даунорубицин + цитарабин.

в. 2-странна p-стойност от логаритмичен рангов тест.

Педиатрична популация

Нелекувана преди това ОМЛ

В рандомизирано проучване (COG AAML0531) за оценка на стандартна химиотерапия самостоятелно или комбинирана с MYLOTARG при 1 063 новодиагностицирани деца с ОМЛ (93,7% от пациентите на възраст < 18 години) и млади възрастни (6,3% от пациентите); средната възраст е 8,9 години (диапазон: 0 – 29 години); пациентите с *de novo* ОМЛ са разпределени на случаен принцип да получават или стандартна 5-курсова химиотерапия самостоятелно, или същата химиотерапия с 2 дози MYLOTARG (3 mg/m²/доза), прилагани веднъж в индукционен курс 1 и веднъж в интензификационен курс 2. В проучването е доказано, че добавянето на MYLOTARG към интензивна химиотерапия подобрява EFS (3 години: 50,6% спрямо 44,0%; HR 0,838; 95% CI: 0,706, 0,995; p = 0,0431) при *de novo* ОМЛ поради понижен риск от рецидив с тенденция към по-дълга OS в рамото с MYLOTARG, което не е

статистически значимо (3 години: 72,4% спрямо 67,6%; HR 0,904; 95% CI: 0,721, 1,133; $p = 0,3799$). Въпреки това е установено също, че повишена токсичност (постремисионна токсична смъртност) се наблюдава при пациентите с нискорискова ОМЛ, което се приписва на продължителна неутропения, възникнала след получаване на гемтузумаб озогамицин по време на интензификационния курс 2 (вж. точки 4.2 и 4.8). Общо 29 (5,5%) от пациентите в рамото на MYLOTARG и 15 (2,8%) от пациентите в сравнителното рамо са починали по време на ремисията. Поради това не е установена оптимална доза гемтузумаб озогамицин за педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Рецидивираща или рефрактерна ОМЛ

Извършен е системен преглед на литературата за проучвания с цел оценка на MYLOTARG при педиатрични пациенти с рецидивираща или рефрактерна ОМЛ, които включват 454 пациенти, получаващи MYLOTARG или като монотерапия (еднократно или фракционирано прилагане), или като комбинирана терапия, от 16 публикувани статии плюс американското проучване с разширен достъп (US Expanded Access Study) (вж. точка 4.8). Медианата на размера на проучванията е 15 пациенти, с диапазон 5 – 105 пациенти. Общата минимална и максимална възраст варира от 0 години до 22,3 години, като общата медиана на възрастта е 8,7 години към момента на лечението.

Повечето проучвания са в условията на милосърдна употреба (70,6%). MYLOTARG се прилага като монотерапия при 47,1% от проучванията, като част от комбинация при 23,5% от проучванията, а по двата начина при 29,4% от проучванията. Общата доза на MYLOTARG варира от 1,8 mg/m² до 9 mg/m². Когато MYLOTARG се прилага в комбинация, в 8 от 9-те проучвания е използвана схема, базирана на цитарабин. При 23,5% от проучванията по-голямата част от пациентите получават фракционирани дози (3 mg/m² на ден 1, 4, 7) MYLOTARG, докато в 35,3% от проучванията са прилагани дози, по-високи от 3 mg/m². MYLOTARG се прилага като индукционна терапия в повечето проучвания (82,4%).

При MYLOTARG като монотерапия, честотата на отговор (CR/CRp/CRi; среднопотеглена стойност в рамките на проучванията) е 33,3% при фракционирано прилагане (1 проучване) и 24,3% при нефракционирано прилагане (9 проучвания). При комбинирано прилагане честотата на отговор е 49,0% при нефракциониран MYLOTARG (3 проучвания) и 38,8% при фракциониран MYLOTARG (2 проучвания).

Информацията за безопасност относно миелосупресия, инфекции, общо VOD и VOD след HSCT и смърт, които са известни нежелани събития при MYLOTARG (вж. точка 4.8 и таблица 7), е получена от литературата.

Ограниченията на този анализ включват малък размер на извадката на някои проучвания, хетерогенност на проучванията и липса на контролни данни при тези условия.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на MYLOTARG върху коригирания QT интервал е оценен в проучването за монотерапия B1761031 при 50 пациенти с рецидивираща или рефрактерна CD33-положителна ОМЛ. При терапевтични плазмени концентрации най-голямата средна промяна на QTcF-интервала спрямо изходното ниво е 5,10 ms (90% CI: -2,15; 8,06 ms). Няма пациенти с максимално повишение на QTcF от изходното ниво > 60 ms, както и пациенти с QTcF > 480 ms. Наблюдавано е по едно (1) събитие съответно на предсърдно мъждене (степен 3) и суправентрикуларна тахикардия (степен 3) при един и същи пациент. Не са съобщени нежелани събития, свързани със сърдечната проводимост, степен 4 или степен 5.

Въз основа на анализа на зависимостта между концентрацията и QTc интервала очакваната медиана на промяна на QTcF от изходното ниво за общите hP67.6 антители е 0,842 ms (95% CI: -1,93; 3,51 ms) при средна наблюдавана плазмена C_{max}. При неконюгирания калихеамицин очакваната медиана на промяна на QTcF от изходното ниво е 0,602 ms (95% CI: -2,17; 2,72 ms)

при приблизителна наблюдавана плазмена C_{max} след приложение при препоръчителната схема на прилагане на MYLOTARG.

5.2 Фармакокинетични свойства

Гемтузумаб озогамицин е конюгат антитяло-лекарство (ADC), състоящ се от моноклонално антитяло, насочено към CD33 (hP67.6), което е ковалентно свързано към цитотоксичното средство N-ацетил-гама калихеамицин. Фармакокинетиката (ФК) на гемтузумаб озогамицин е описана чрез измерване на ФК характеристики на антитялото (hP67.6) както и на конюгираните и неконюгираните производни на калихеамицин.

Клиничните ФК данни са събрани след схема на прилагане на MYLOTARG като монотерапия (3 mg/m^2 до един флакон 5 mg на дни 1, 4, 7). Експозициите според измереното чрез средните геометрични на AUC_{336} и C_{max} след многократни дози за конюгирания калихеамицин и общо hP67.6 антителата са съответно $461 \text{ } 500 \text{ pg.hr/ml}$ и $11 \text{ } 740 \text{ pg/ml}$ и $26 \text{ } 820 \text{ ng.hr/ml}$ и $585,6 \text{ ng/ml}$. ФК данни за неконюгиран калихеамицин не са представени поради проблеми, свързани с липса на стабилност в плазмата.

Разпределение

In vitro свързването на N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид с плазмените протеини при хора е приблизително 97%. *In vitro* N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид е субстрат на Р-гликопротеина (P-gp). Установено е, че при пациентите общият обем на разпределение на hP67.6 антитялото (сумата на V1 [13,0 l] и V2 [6,91 l]) е приблизително 20 l.

Биотрансформация

Основният метаболитен път на гемтузумаб озогамицин се очаква да бъде хидролитичното освобождаване на N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид. *In vitro* изследванията доказват, че N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид се метаболизира в значителна степен, главно чрез неензимно редуциране на дисулфидния компонент. Активността (цитотоксичността) на получените метаболити се очаква да бъде значително атенюирана.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Ефекти на други лекарствени продукти върху гемтузумаб озогамицин

In vitro N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид се метаболизира основно чрез неензимна редукция. Следователно едновременното приложение на гемтузумаб озогамицин с инхибитори или индуктори на цитохром P450 (CYP) или уридин дифосфат-глюкуронилтрансфераза (UGT) лекарство-метаболизиращи ензими има малка вероятност да променят експозицията на N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид.

Въз основа на популационните фармакокинетични (ФК) анализи комбинацията на гемтузумаб озогамицин с хидроксиурея, DNR и AraC не се предвижда да води до клинично значими промени във ФК на hP67.6 или неконюгирания калихеамицин.

Ефект на гемтузумаб озогамицин върху други лекарствени продукти

Ефект върху CYP субстрати

In vitro N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид и гемтузумаб озогамицин са с нисък потенциал за инхибиране на активността на CYP1A2, CYP2A6 (тествани само с използване на гемтузумаб озогамицин), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4/5 в клинично значими концентрации. *In vitro* N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид и гемтузумаб озогамицин са с нисък потенциал за индуциране на активността на CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 при клинично значими концентрации.

Ефект върху UGT субстрати

In vitro N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид е с нисък потенциал за инхибиране на активността на UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7 при клинично значими концентрации.

Ефект върху субстрати на транспортери на лекарства

In vitro N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид е с нисък потенциал да инхибира активността на P-gp, протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), експортната помпа за жлъчни соли (bile salt export pump, BSEP), протеина, свързан с мултилекарствена резистентност (MRP) 2, протеина за екструзия на множество лекарства и токсини (multidrug and toxin extrusion protein, MATE)1 и MATE2K, транспортера на органични аниони (OAT)1 и OAT3, транспортера на органични катиони (OCT)1 и OCT2 и транспортиращия органични аниони полипептид (OATP)1B1 и OATP1B3 при клинично значими концентрации.

Ефект върху едновременно прилагани химиотерапевтични средства

Въз основа на популационните фармакокинетични (ФК) анализи комбинацията на гемтузумаб озогамицин с DNR и AraC не се предвижда да води до клинично значими промени във ФК на тези средства.

Елиминиране

Фармакокинетиката на гемтузумаб озогамицин е добре охарактеризирана чрез 2-компартиментен модел с компоненти за линеен и времево зависим клирънс. При 50 пациенти с рецидивираща или рефрактерна ОМЛ след схема на прилагане на MYLOTARG като монотерапия (3 mg/m² до един флакон 5 mg на дни 1, 4, 7) клирънсът на общите hP67.6 антитела е 0,288 l/час, а терминалният елиминационен полуживот (t_{1/2}) е изчислен на 96,6 часа.

Фармакокинетика в специални групи участници или пациенти

Възраст, раса и пол

Въз основа на популационен ФК анализ, възрастта, расата и полът не повлияват значимо разпределението на гемтузумаб озогамицин.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани формални ФК проучвания на гемтузумаб озогамицин при пациенти с чернодробно увреждане.

Въз основа на популационен ФК анализ клирънсът на гемтузумаб озогамицин (hP67.6 антитяло и неконюгиран калихеамицин) не се очаква да бъде повлиян от леко чернодробно увреждане, както е дефинирано от работната група по органа дисфункция на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, NCI ODWG). Анализът включва 405 пациенти в следните категории на нарушение съгласно NCI ODWG: леко (B1, n = 58 и B2, n = 19), умерено (C, n = 6) и нормална чернодробна функция (n = 322) (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани формални ФК проучвания на гемтузумаб озогамицин при пациенти с бъбречно увреждане.

Въз основа на популяционен ФК анализ при 406 пациенти клирънсът на гемтузумаб озогамицин при пациентите с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CL_{cr}] 60 – 89 ml/min; n = 149) или умерено бъбречно увреждане (CL_{cr} 30 – 59 ml/min; n = 47) е сходен с този при пациентите с нормална бъбречна функция ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min; n = 209). ФК на гемтузумаб озогамицин не е изследвана при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Резултатите от популяционно моделиране показват, че ФК поведение на гемтузумаб озогамицин (hP67.6 антиядло и неконюгиран калихеамицин) е сходно между възрастни и педиатрични пациенти с ОМЛ след схема на прилагане с 9 mg/m².

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане

Основните прояви на токсичност се наблюдават в черния дроб, костния мозък и лимфоидните органи, хематологичните параметри (намалена еритроцитна маса и брой на левкоцитите, главно лимфоцитите), бъбреците, очите и мъжките и женските репродуктивни органи. Ефектите върху черния дроб, бъбреците и мъжките репродуктивни органи при плъхове и лимфоидните тъкани при маймуни (приблизително 18 пъти, при плъхове, и 36 пъти, при маймуни, клиничната експозиция при хора след третата доза от 3 mg/m² въз основа на AUC₁₆₈) не са обратими. Ефектите върху женските репродуктивни органи и очите при маймуни са неблагоприятни в 12-седмичното проучване (приблизително съответно 193 и 322 пъти клиничната експозиция при хора след третата доза от 3 mg/m² въз основа на AUC₁₆₈). Значимостта на необратимите находки при животни е неясна при хора. Не са наблюдавани ефекти върху нервната система при животни след приложение на MYLOTARG. Идентифицирани са промени в нервната система при плъхове с други конюгати антиядло-калихеамицин.

Генотоксичност

Установено е, че гемтузумаб озогамицин е кластогенен. Това е в съответствие с известната индукция на разкъсване на ДНК от калихеамицин и други енедиинови анти туморни антибиотици. Установено е, че N-ацетил-гама-калихеамицин DMH (освободеният цитотоксин) е мутагенен и кластогенен.

Канцерогенност

Не са провеждани формални проучвания за канцерогенност с гемтузумаб озогамицин. В изследвания за токсичност при плъхове се развиват пренеопластични лезии (минимална до лека овалноклетъчна хиперплазия) в черния дроб при приблизително 54 пъти клиничната експозиция при хора след третата доза от 3 mg/m² въз основа на AUC₁₆₈). Не са наблюдавани пренеопластични или неопластични лезии при маймуни при приблизително 115 пъти клиничната експозиция при хора след третата доза от 3 mg/m² въз основа на AUC₁₆₈). Не е ясно каква е значимостта при хора на тези находки, установени при животни.

Репродуктивна токсичност

В проучване за фертилитета при женски плъхове се наблюдават малко по-малък брой на *corpora lutea* и повишена ембриолеталност при наличие на токсичност за майката (приблизително 9,7 пъти клиничната експозиция при хора след третата доза от 3 mg/m², въз основа на AUC₁₆₈). Наблюдавани са ефекти върху репродуктивните органи при женски маймуни в 12-седмичното проучване (атрофия на яйчниците, яйцепровода, матката и шийката при клинична експозиция, приблизително равна на 193 пъти експозицията при хора след третата доза от 3 mg/m²).

В проучване за фертилитет при мъжки животни, ефектите върху репродуктивните функции включват по-нисък брой сперматогони и сперматоцити, намаляване на тестикуларните сперматиди и епидидималните сперматозоиди, вакуолизация на ядрото в сперматидите и/или поява на гигантски клетки. Допълнителните находки включват ефекти върху тестисите, епидидимите и млечните жлези, както и върху фертилитета. При повторно чифтосване на мъжките плъхове след 9-седмичен период без приложение, ефектите върху спермата и фертилитета са по-лоши, но има частично възстановяване на понижения брой сперматогони и сперматоцити в тестисите. Ефектите върху репродуктивните органи при мъжките плъхове са частично обратими или необратими (вж. точка 4.6). Наблюдавани са ефекти върху мъжките репродуктивни органи (тестисите, епидидимите, семенните мехурчета) при маймуни при клинична експозиция, приблизително равна на 66 пъти клиничната експозиция при хора след третата доза от 3 mg/m²).

В проучване за ембриофетална токсичност са наблюдавани по-ниско тегло на фетуса, по-висока честота на вълнообразни ребра и по-ниска честота на фетална скелетна осификация. Повишената ембриолеталност и феталните морфологични аномалии включват малформации на пръстите, отсъствие на аортна дъга, аномалии в дългите кости на предните крайници, неправилно оформена скапула, отсъствие на вертебрален център и сраснали сегменти на гръдната кост. Наблюдавана е също ембриолеталност при наличие на токсичност при майката. Най-ниската доза с ембриофетални ефекти съответства на 9,7 пъти клиничната експозиция при хора след третата доза от 3 mg/m², въз основа на AUC₁₆₈ (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Декстран 40
Захароза
Натриев хлорид
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев хидроген фосфат, безводен

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

5 години

Реконституиран и разреден разтвор

Реконституираният и разреденият разтвор MYLOTARG трябва да се предпазват от светлина. Разтворите трябва да се използват незабавно. Да не се замразява реконституираният или разреден разтвор.

Ако продуктът не може да се използва незабавно:

- след реконституиране оригиналният флакон трябва да се съхранява до 16 часа в хладилник (2°C–8°C) или до 3 часа на стайна температура (под 30°C).
- разреденият разтвор може да се съхранява до 18 часа в хладилник (2°C–8°C) и до 6 часа на стайна температура (под 30°C). Разрешеното време за съхранение на стайна температура (под 30°C) включва времето, необходимо за приготвяне на разредения

разтвор, температурането, ако е необходимо, и приложението на пациента. Максималното време от приготвянето на разреждания разтвор до приложението не трябва да превишава 24 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от тъмно стъкло тип 1 със запушалка от бутилова гума и обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 5 mg гемтузумаб озогамицин.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Използвайте подходяща асептична техника за процедурите на реконституиране и разреждане. MYLOTARG е чувствителен към светлина и трябва да се предпазва от ултравиолетова светлина по време на реконституиране, разреждане и приложение.

Реконституиране

- Изчислете необходимата доза (mg) MYLOTARG.
- Преди реконституиране оставете флакона да достигне стайна температура (под 30°C) за приблизително 5 минути. Реконституирайте всеки флакон от 5 mg с 5 ml вода за инжекции, за да се получи разтвор за еднократна употреба 1 mg/ml гемтузумаб озогамицин.
- Завъртете внимателно флакона за подпомагане на разтварянето. Да не се разклаща.
- Проверете реконституирания разтвор за частици и промяна на цвета. Реконституираният разтвор може да съдържа малки бели до почти бели, непрозрачни до прозрачни и аморфни до подобни на нишки частици.
- MYLOTARG не съдържа бактериостатични консерванти.
- Ако реконституираният разтвор не може да се използва незабавно, той може да се съхранява в оригиналния флакон за период до 16 часа в хладилник (2°C–8°C) или до 3 часа на стайна температура (под 30°C). Да се предпазва от светлина и да не се замразява.

Разреждане

- Изчислете необходимия обем от реконституирания разтвор за получаване на подходяща доза според площта на телесната повърхност на пациента. Изтеглете това количество от флакона, като използвате спринцовка. Флаконите MYLOTARG съдържат 5 mg от лекарствения продукт без излишък. Когато е разтворен до концентрация 1 mg/ml съгласно указанията, съдържанието на флакона, което може да се изтегли, е 4,5 mg (4,5 ml). Да се предпазва от светлина. Изхвърлете неизползвания реконституиран разтвор, останал във флакона.
- Дозите трябва да се смесят до концентрация между 0,075 mg/ml и 0,234 mg/ml съгласно инструкциите по-долу:
 - Дози, по-малки от 3,9 mg, трябва да се приготвят за приложение със спринцовка. Добавете реконституирания разтвор MYLOTARG към спринцовка с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор до крайна концентрация между 0,075 mg/ml и 0,234 mg/ml. Да се предпазва от светлина.
 - Дози, по-големи или равни на 3,9 mg, трябва да се разреждат в спринцовка или инфузионен сак в подходящ обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен

разтвор, за да се гарантира крайна концентрация между 0,075 mg/ml и 0,234 mg/ml.
Да се предпазва от светлина.

- Обърнете внимателно спринцовката или сака, за да смесите разредения разтвор. Да не се разклаща.
- След разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, разтворът MYLOTARG трябва да се влее незабавно. Ако не се използва незабавно, разреденият разтвор може да се съхранява до 18 часа в хладилник (2°C–8°C) и до 6 часа на стайна температура (под 30°C). Разрешеното време за съхранение на стайна температура (под 30°C) включва времето, необходимо за приготвянето на разредения разтвор, темперирването, ако е необходимо, и приложението на пациента. Максималното време от приготвянето на разредения разтвор до приложението не трябва да превишава 24 часа. Да се предпазва от светлина и да не се замразява.
- Препоръчва се контейнерът за инфузия да е изработен от поливинил хлорид (PVC) с DEHP, етилен винил ацетат (EVA) или полиолефин (полипропилен и/или полиетилен).

Приложение

- Необходимо е филтриране на разредения разтвор. За вливане на MYLOTARG трябва да се използва вграден филтър с ниска степен на свързване с протеини, с размер 0,2 микрона, изработен от полиетерсулфон (PES).
- За дозите, приложени чрез спринцовка, трябва да се използват инфузионни системи с малък диаметър (микродиаметър) с вграден филтър с ниско протеинно свързване, с размер 0,2 микрона, изработен от полиетерсулфон (PES).
- По време на инфузията, инфузионният сак или спринцовките трябва да се предпазват от светлина с използване на спиращо светлината (включително ултравиолетова светлина) покритие. Инфузионната система не трябва да се предпазва от светлина.
- Приложете чрез инфузия в продължение на 2 часа. Инфузията трябва да завърши преди изтичане на разрешеното време за съхранение на разредения разтвор от 6 часа на стайна температура (под 30°C).
- Препоръчват се инфузионни системи, изработени от PVC (със или без съдържание на DEHP), полиуретан или полиетилен.

Не смесвайте MYLOTARG и не го прилагайте като инфузия с други лекарствени продукти.

Вижте също точка 6.3 за информация относно разреждането, съхранението и инфузията.

Изхвърляне

Трябва да се използват процедурите за изхвърляне на токсични отпадъци, предвидени за противоракови лекарствени продукти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1277/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 април 2018 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC
401 North Middletown Road
Pearl River, New York 10965
САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MYLOTARG 5 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
гемтузумаб озогамицин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 5 mg гемтузумаб озогамицин.
След разтваряне всеки флакон съдържа 1 mg/ml гемтузумаб озогамицин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

декстран 40, захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат, безводен

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1277/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

MYLOTARG 5 mg прах за концентрат
гемтузумаб озогамицин
За i.v. инфузия след реконституиране и разреждане.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

MYLOTARG 5 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор гемтузумаб озогамицин (gemtuzumab ozogamicin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява MYLOTARG и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен MYLOTARG
3. Как ще се прилага MYLOTARG
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MYLOTARG
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява MYLOTARG и за какво се използва

MYLOTARG съдържа активното вещество гемтузумаб озогамицин, противораково лекарство, което се състои от моноклонално антитяло, свързано с вещество, предназначено да убива раковите клетки. Това вещество се доставя до раковите клетки чрез моноклоналното антитяло. Моноклоналното антитяло представлява протеин, който разпознава определени ракови клетки.

MYLOTARG се използва за лечение на определен вид рак на кръвта, наречен остра миелоидна левкемия (ОМЛ), при което в костния мозък се произвеждат абнормни бели кръвни клетки. MYLOTARG е предназначен за лечение на ОМЛ при пациенти на възраст 15 и повече години, които не са опитали други лечения. MYLOTARG не е предназначен за употреба при пациенти с вид раково заболяване, наречено остра промиелоцитна левкемия (ОПЛ).

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен MYLOTARG

Не трябва да Ви се прилага MYLOTARG:

- ако сте алергични към гемтузумаб озогамицин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Когато получите това лекарство за първи път и по време на курса на лечение, трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако:

- **имате или някога сте имали чернодробни проблеми:** MYLOTARG може да предизвика, по време на и след лечение, потенциално животозастрашаващо състояние, наречено венооклузивна болест на черния дроб, при което кръвоносните съдове в черния дроб се увреждат и запушват от кръвни съсиреци, което може да доведе до задържане на течности, бързо повишаване на теглото, увеличаване на размера на черния дроб (което може да е болезнено), както и асцит (прекомерно натрупване на течности в коремната кухина).
- **алергична реакция:** получите свиркащи звуци по време на дишане (хрипове), затруднено дишане, задух или кашлица със или без секрет, копривна треска, сърбеж,

подуване, треска и втрисане (признаци на реакция, свързана с вливането) по време на или кратко след вливането на MYLOTARG.

- **инфекция:** имате или мислите, че имате инфекция, получите втрисане или треперене или усещате затопляне, или имате треска. Някои инфекции може да са сериозни и може да са животозастрашаващи.
- **кървене:** имате необичайно кървене, кървене от венците, лесно получавате синини или редовно получаване на кървене от носа.
- **анемия:** имате главоболия, чувствате се изморени, усещате замаяност или изглеждате бледи.
- **реакция, свързана с вливането:** ако получите по време на или кратко след вливането на MYLOTARG симптоми, като замаяност, намалено уриниране, обърканост, повръщане, гадене, подуване, задух или нарушения на сърдечния ритъм (това може да е потенциално животозастрашаващо усложнение, известно като синдром на туморен лизис).

Деца и юноши

MYLOTARG не трябва да се използва при деца и юноши под 15 години, тъй като в тази популация са налични ограничени данни.

Други лекарства и MYLOTARG

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без лекарско предписание, и билкови препарати.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Трябва да избягвате забременяване или (ако сте мъж) да създавате дете поради потенциални нежелани ефекти върху детето. Жените трябва да използват 2 метода на ефективна контрацепция по време на лечение и за поне 7 месеца след последната доза от лечението. Мъжете трябва да използват 2 метода на ефективна контрацепция по време на лечение и за поне 4 месеца след последната доза от лечението. Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако Ви е или Вашата партньорка забременее, докато използвате това лекарство.

Потърсете съвет относно запазване на фертилитета преди лечението.

Ако се нуждаете от лечение с MYLOTARG, трябва да спрете да кърмите по време на лечението и за поне 1 месец след лечението. Говорете с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Ако чувствате необичайна умора, замаяност или имате главоболие (това са много чести нежелани реакции при MYLOTARG), не трябва да шофирате или работите с машини.

MYLOTARG съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически „не съдържа натрий“.

3. Как ще се прилага MYLOTARG

- Лекар или медицинска сестра ще Ви приложи MYLOTARG чрез вливане във вена (интравенозна инфузия) постепенно в продължение на 2 часа.
- Вашият лекар ще реши каква е правилната доза.
- Вашият лекар или медицинска сестра може да промени дозата, да прекъсне или да спре окончателно лечението с MYLOTARG, ако получите определени нежелани реакции.

- Вашият лекар може да понижи дозата въз основа на Вашия отговор към лечението.
- По време на лечението Вашият лекар ще прави кръвни изследвания, за да проверява за нежелани реакции и за отговор към лечението.
- Преди да получите MYLOTARG, ще Ви бъдат дадени лекарства за подпомагане на намаляването на симптомите на треска и втрисане, известни като реакции, свързани с вливането, по време на или кратко след прилагането на MYLOTARG.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от нежеланите реакции може да са сериозни и могат да се наблюдават по време на или след лечение с MYLOTARG. Незабавно се свържете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции (вижте също точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен MYLOTARG“):

- **Чернодробни проблеми**
Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако телесното Ви тегло се повиши бързо, усетите болка в горната дясна част на корема, натрупване на течности, предизвикващо подуване на корема. Вашият лекар може да извърши кръвни тестове и да установи отклонения в чернодробните кръвни показатели, които може да са признаци на потенциално животозастрашаващо състояние, наречено венооклузивна болест на черния дроб.
- **Кървене (признаци на нисък брой кръвни клетки, известни като тромбоцити)**
Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако лесно получавате кръвонасядания или редовно кървене от носа или имате черни, катранени изпражнения, изкашляне на кръв, кървави хракчи, усещане за замаяност, прималяване или обърканост.
- **Инфекции (признаци на нисък брой бели кръвни клетки, известни като неутрофили)**
Някои инфекции може да са сериозни и може да се дължат на вируси, бактерии или други причини, които може да са животозастрашаващи.
- **Усложнение, известно като синдром на туморен лизис**
Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите замаяност, намалено уриниране, обърканост, повръщане, гадене, подуване, задух или нарушения на сърдечния ритъм.
- **Реакции, свързани с вливането**
Лекарствата от този тип (моноклонални антитела) могат да предизвикат реакции, свързани с вливането, като обрив, задух, затруднено дишане, тежест в гърдите, втрисане или треска, болка в гърба.

Нежеланите реакции включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции (включително сериозни инфекции)
- понижен брой тромбоцити в кръвта (клетки, подпомагащи съсирването на кръвта)
- намаляване на броя бели кръвни клетки, което може да доведе до обща слабост и склонност към развиване на инфекции

- намаляване на броя червени кръвни клетки (анемия), което може да доведе до умора и задух
- висока кръвна захар
- намален апетит
- главоболие
- ускорена сърдечна честота
- кръвене
- ниско кръвно налягане
- високо кръвно налягане
- задух
- повръщане
- диария
- болка в корема
- гадене
- възпаление в устата
- запек
- отклонения в чернодробните кръвни показатели (които може да указват поражение на черния дроб)
- кожен обрив
- треска
- оток (прекомерно количество течности в телесните тъкани, предизвикващо подуване на ръцете и краката)
- умора
- втрисане
- промени в нивата на различни ензими в кръвта (което може да се наблюдава в резултатите от кръвни изследвания)
- удължено време на кръвосъсирване (което може да доведе до продължително кръвене)
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- признаци на реакция, свързана с вливането, като обрив, задух, затруднено дишане, стягане в гърдите, втрисане или треска, болка в гърба по време на или след вливане на MYLOTARG
- признаци на уголемен черен дроб (хепатомегалия), като уголемен корем
- нарушена чернодробна функция
- прекомерно натрупване на течности в корема/стомаха
- нарушено храносмилане
- възпаление на хранопровода
- венооклузивна болест на черния дроб, което включва признаци на уголемен черен дроб, болка в горната дясна част на корема, пожълтяване на кожата и бялото на очите, събиране на течност в корема, повишаване на телото, отклонения в чернодробните кръвни показатели
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от чернодробни или кръвни проблеми (жълтеница)
- зачервяване на кожата
- сърбеж по кожата
- органна недостатъчност

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- чернодробна недостатъчност
- синдром на Бъд-Киари, който включва болка в горната дясна част на корема, абнормно увеличен черен дроб и/или събиране на течност в корема, свързано с образуване на кръвни съсиреци в черния дроб. Симптомите може също така да включват гадене и/или повръщане.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- интерстициална пневмония (възпаление на белите дробове, предизвикващо кашлица и затруднено дишане)
- възпаление на червата, свързано с нисък брой на белите кръвни клетки
- възпаление на пикочния мехур, водещо до кървене от пикочния мехур

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате MYLOTARG

MYLOTARG ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворен флакон: Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Разтворен и разреден разтвор: Разтвореният и разреденият разтвор MYLOTARG трябва да се предпазват от светлина. Разтворите трябва да се използват незабавно. Да не се замразява разтвореният или разреден разтвор.

Ако не се използва незабавно:

- след разтваряне оригиналният флакон трябва да се съхранява до 16 часа в хладилник (2°C–8°C) или до 3 часа на стайна температура (под 30°C).
- разреденият разтвор може да се съхранява до 18 часа в хладилник (2°C–8°C) и до 6 часа на стайна температура (под 30°C). Разрешеното време за съхранение на стайна температура (под 30°C) включва времето, необходимо за приготвяне на разредения разтвор, темперирание, ако е необходимо, и приложение. Максималното време от приготвянето на разредения разтвор до приложението не трябва да превишава 24 часа.

Не използвайте това лекарство, ако преди употреба забележите каквито и да е частици или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа MYLOTARG

- Активно вещество: гемтузумаб озогамицин.
- Един флакон съдържа 5 mg гемтузумаб озогамицин.
- След разтваряне всеки ml концентриран разтвор съдържа 1 mg гемтузумаб озогамицин.

- Други съставки: декстран 40, захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат, безводен. Вижте точка 2, „MYLOTARG съдържа натрий“.

Как изглежда MYLOTARG и какво съдържа опаковката

MYLOTARG е прах за концентрат за инфузионен разтвор. Той се доставя като бяла до почти бяла компактна маса или прах.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон от тъмно стъкло, с гумена запушалка и обкатка с отчупващо се капаче.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tel: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за здравни специалисти:

Използвайте подходяща асептична техника за процедурите на реконституиране и разреждане. MYLOTARG е чувствителен към светлина и трябва да се предпазва от ултравиолетова светлина по време на реконституиране, разреждане и приложение.

Реконституиране

- Изчислете необходимата доза (mg) MYLOTARG.
- Преди реконституиране оставете флакона да достигне стайна температура (под 30°C) за приблизително 5 минути. Реконституирайте всеки флакон от 5 mg с 5 ml вода за инжекции, за да се получи разтвор за еднократна употреба 1 mg/ml гемтузумаб озогамицин.
- Завъртете внимателно флакона за подпомагане на разтварянето. Да не се разклаща.
- Проверете реконституирания разтвор за частици и промяна на цвета. Реконституираният разтвор може да съдържа малки бели до почти бели, непрозрачни до прозрачни и аморфни до подобни на нишки частици.
- MYLOTARG не съдържа бактериостатични консерванти.
- Ако реконституираният разтвор не може да се използва незабавно, той може да се съхранява в оригиналния флакон за период до 16 часа в хладилник (2°C – 8°C) или до 3 часа на стайна температура (под 30°C). Да се предпазва от светлина и да не се замразява.

Разреждане

- Изчислете необходимия обем от реконституирания разтвор за получаване на подходяща доза според площта на телесната повърхност на пациента. Изтеглете това количество от флакона, като използвате спринцовка. Флаконите с MYLOTARG съдържат 5 mg от лекарствения продукт без излишък. Когато е разтворен до концентрация 1 mg/ml съгласно указанията, съдържанието на флакона, което може да се изтегли, е 4,5 mg (4,5 ml). Да се предпазва от светлина. Изхвърлете неизползвания реконституиран разтвор, останал във флакона.
- Дозите трябва да се смесят до концентрация между 0,075 mg/ml и 0,234 mg/ml съгласно инструкциите по-долу:
 - Дози, по-малки от 3,9 mg, трябва да се приготвят за приложение със спринцовка. Добавете реконституирания разтвор MYLOTARG към спринцовка с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор до крайна концентрация между 0,075 mg/ml и 0,234 mg/ml. Да се предпазва от светлина.
 - Дози, по-големи или равни на 3,9 mg, трябва да се разреждат в спринцовка или инфузионен сак в подходящ обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се гарантира крайна концентрация между 0,075 mg/ml и 0,234 mg/ml. Да се предпазва от светлина.
- Обърнете внимателно спринцовката или сака, за да смесите разредения разтвор. Да не се разклаща.
- След разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, разтворът MYLOTARG трябва да се влее незабавно. Ако не се използва незабавно, разреденият разтвор може да се съхранява до 18 часа в хладилник (2°C–8°C) и до 6 часа на стайна температура (под 30°C). Разрешеното време за съхранение на стайна температура (под 30°C) включва времето, необходимо за приготвянето на разредения разтвор, темперирането, ако е необходимо, и приложението на пациента. Максималното време от приготвянето на разредения разтвор до приложението не трябва да превишава 24 часа. Да се предпазва от светлина и да не се замразява.
- Препоръчва се контейнерът за инфузия да е изработен от поливинил хлорид (PVC) с DEHP, етилен винил ацетат (EVA) или полиолефин (полипропилен и/или полиетилен).

Приложение

- Необходимо е филтриране на разредения разтвор. За вливане на MYLOTARG трябва да се използва вграден филтър с ниска степен на свързване с протеини, с размер 0,2 микрона, изработен от полиетерсулфон (PES).
- За дозите, приложени чрез спринцовка, трябва да се използват инфузионни системи с малък диаметър (микродиаметър) с вграден филтър с ниско протеинно свързване, с размер 0,2 микрона, изработен от полиетерсулфон (PES).

- По време на инфузията, инфузионният сак или спринцовките трябва да се предпазват от светлина с използване на спиращо светлината (включително ултравиолетова светлина) покритие. Инфузионната система не трябва да се предпазва от светлина.
- Приложете чрез инфузия в продължение на 2 часа. Инфузията трябва да завърши преди изтичане на разрешеното време за съхранение на разрежения разтвор от 6 часа на стайна температура (под 30°C).
- Препоръчват се инфузионни системи, изработени от PVC (със или без съдържание на DEHP), полиуретан или полиетилен.

Не смесвайте MYLOTARG и не го прилагайте като инфузия с други лекарствени продукти.

Изхвърляне

Трябва да се използват процедурите за изхвърляне на токсични отпадъци, предвидени за противоракови лекарствени продукти.