

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MYLOTARG 5 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține gemtuzumab ozogamicin 5 mg.

După reconstituire (vezi pct. 6.6), soluția concentrată conține gemtuzumab ozogamicin 1 mg/ml.

Gemtuzumab ozogamicin este un conjugat anticorp-medicament (CAM) compus dintr-un anticorp monoclonal direcționat împotriva CD33 (hP67.6, anticorp umanizat recombinant de tip imunoglobulină [Ig] G4, kappa produs de culturi celulare de mamifere în celule NS0) care este legat covalent de agentul citotoxic N-acetil gama calicheamicină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Aglomerat sau pulbere de culoare albă până la alb-gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

MYLOTARG este indicat în asociere cu daunorubicină (DNR) și citarabină (AraC) pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 15 ani și peste, cu leucemie mieloidă acută (LMA), cu CD33 pozitiv, *de novo*, netratată anterior, cu excepția leucemiei promielocitare acute (LPA) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

MYLOTARG trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice și într-un mediu în care sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare.

MYLOTARG trebuie utilizat numai la pacienții eligibili pentru chimioterapie intensivă de inducție.

Se recomandă premedicația cu un corticosteroid, antihistaminic și acetaminofen (sau paracetamol) cu o oră înainte de administrarea dozei, pentru a ajuta la ameliorarea simptomelor legate de perfuzie (vezi pct. 4.4).

Trebuie luate măsuri corespunzătoare care să ajute la prevenirea dezvoltării hiperuricemiei legate de liza tumorală, cum sunt hidratarea, administrarea de antihiperuricemic sau alte medicamente pentru tratamentul hiperuricemiei (vezi pct. 4.4).

Doze

Inducție

Doza recomandată de MYLOTARG este de 3 mg/m² per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg), administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, în Zilele 1, 4 și 7, în asociere cu

DNR 60 mg/m²/zi, administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 30 de minute, în Ziua 1 până în Ziua 3 și AraC 200 mg/m²/zi, administrată prin perfuzie continuă, în Ziua 1 până în Ziua 7.

Dacă este necesară o a doua inducție, MYLOTARG nu trebuie administrat în timpul celei de-a doua terapii de inducție. În timpul celui de-al doilea ciclu de inducție trebuie administrate doar DNR și AraC, în următoarele doze recomandate: DNR 35 mg/m²/zi în Zilele 1 și 2, iar AraC 1 g/m² la interval de 12 ore, în Ziua 1 până în Ziua 3.

Consolidare

Pentru pacienții care prezintă remisie completă (RC) ca urmare a inducției, definită ca mai puțin de 5% blasti într-o măduvă normocelulară și un număr absolut de neutrofile (NAN) de mai mult de $1,0 \times 10^9$ celule/l, cu un număr de trombocite de 100×10^9 /l sau mai mult în sângele periferic, în absența transfuziei se recomandă până la 2 cicluri de consolidare cu DNR administrată intravenos (60 mg/m² pentru 1 zi [primul ciclu] sau 2 zile [al doilea ciclu]) în asociere cu AraC administrată intravenos (1 g/m² la interval de 12 ore, doza fiind administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, în Ziua 1 până în Ziua 4) și cu MYLOTARG administrat intravenos (3 mg/m² per doză, administrare sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, până la o doză maximă de un flacon de 5 mg în Ziua 1).

Tabelul 1. Schemele terapeutice pentru MYLOTARG în asociere cu chimioterapie

Ciclul de tratament	MYLOTARG	daunorubicină	citarabină
Inducție ^a	3 mg/m ² per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Zilele 1, 4 și 7	60 mg/m ² /zi în Ziua 1 până în Ziua 3	200 mg/m ² /zi în Ziua 1 până în Ziua 7
A doua inducție (dacă este necesar)	MYLOTARG nu trebuie administrat în timpul celei de-a doua terapii de inducție.	35 mg/m ² /zi în Ziua 1 până în Ziua 2	1 g/m ² /la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 3
Ciclul de consolidare 1 ^{a,b}	3 mg/m ² per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Ziua 1	60 mg/m ² /zi în Ziua 1	1 g/m ² /la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 4
Ciclul de consolidare 2 ^{a,b}	3 mg/m ² per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Ziua 1	60 mg/m ² /zi în Ziua 1 până în Ziua 2	1 g/m ² /la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 4

^a. Vezi Tabelul 3 și Tabelul 4 pentru informații despre modificarea dozei.

^b. Pentru pacienți care prezintă o remisie completă (RC) după inducție.

Modificări ale dozei și schemei

Modificarea schemei pentru hiperleucocitoză

La pacienții cu LMA cu hiperleucocitoză (număr de leucocite $\geq 30\,000/\text{mm}^3$) se recomandă citoreducția, fie prin leucafereză, administrare orală de hidroxiuree, fie cu AraC cu sau fără hidroxiuree, pentru a reduce numărul de globule albe în sângele periferic (NL), cu 48 de ore înainte de administrarea MYLOTARG.

Dacă AraC este utilizată pentru leucoreducție, în asociere sau nu cu hidroxiuree, la pacienți cu LMA *de novo* cu hiperleucocitoză, netratată anterior, cărora li se administrează MYLOTARG în terapie asociată se recomandă următoarea schemă modificată (Tabelul 2):

Tabelul 2. Modificarea schemei pentru tratamentul hiperleucocitozei cu citarabină

Ciclul de tratament	MYLOTARG	daunorubicină	citarabină	hidroxiuree
Inducție ^a	3 mg/m ² per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Zilele 3, 6 și 9	60 mg/m ² /zi în Ziua 3 până în Ziua 5	200 mg/m ² /zi în Ziua 1 până în Ziua 7	Ziua 1 (conform practicii medicale standard)

Vezi Tabelul 1 pentru recomandări de scheme terapeutice pentru ciclul de consolidare.

^a. Vezi Tabelul 3 și Tabelul 4 pentru informații suplimentare despre modificarea dozei.

Modificarea dozei pentru reacții adverse la medicament

Modificarea dozei de MYLOTARG este recomandată pe baza siguranței și toleranței individuale (vezi pct. 4.4). Abordarea terapeutică a unor reacții adverse la medicament poate necesita întreruperea administrării dozelor sau oprirea permanentă a terapiei cu MYLOTARG (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tabelele 3 și 4 prezintă recomandările privind modificarea dozei pentru toxicitățile hematologice și, respectiv, non-hematologice.

Tabelul 3. Modificări ale dozei pentru toxicități hematologice

Toxicități hematologice	Modificări ale dozei
Trombocitopenie persistentă (Trombocite < 100 000/mm ³ la data planificată de început pentru ciclul de consolidare)	- Se amână începerea ciclului de consolidare. - Dacă numărul de trombocite revine la $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ în interval de 14 zile după data planificată de început a ciclului de consolidare: se începe terapia de consolidare (vezi descrierea din Tabelul 1). - Dacă numărul de trombocite ajunge la $< 100\,000/\text{mm}^3$ și $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ în interval de 14 zile după data planificată de început a ciclului de consolidare: MYLOTARG nu trebuie reintrodus, iar terapia de consolidare trebuie să includă numai DNR și AraC. - Dacă numărul de trombocite rămâne $< 50\,000/\text{mm}^3$ pentru mai mult de 14 zile, terapia de consolidare trebuie reevaluată și trebuie efectuat un AMO pentru a reevalua starea pacientului.
Neutropenie persistentă	Dacă numărul de neutrofile nu revine la valori de peste $500/\text{mm}^3$ în interval de 14 zile după data planificată de începere a ciclului de consolidare (14 zile după recuperarea hematologică după ciclul anterior) se întrerupe administrarea MYLOTARG (nu se administrează MYLOTARG în ciclurile de consolidare).

Abrevieri: LMA=leucemie mieloidă acută; AraC=citarabină; AMO=aspirat din măduva osoasă; DNR=daunorubicină.

Tabelul 4. Modificări ale dozei pentru toxicități non-hematologice

Toxicități non-hematologice	Modificări ale dozei
BVO/SSO	Se întrerupe administrarea MYLOTARG (vezi pct. 4.4).
Bilirubinemie totală > 2 × LSN și valori serice ale AST și/sau ALT > 2,5 × LSN	Se amână administrarea MYLOTARG până la revenirea valorilor bilirubinemiei totale la ≤ 2 × LSN și a valorilor serice ale AST și ALT la ≤ 2,5 × LSN, evaluările fiind efectuate înainte de administrarea fiecărei doze. Se va lua în considerare omiterea dozei planificate dacă se întârzie mai mult de 2 zile între perfuziile secvențiale.
Reacții legate de perfuzie	Se întrerupe perfuzia și se instituie tratamentul medical corespunzător, pe baza severității simptomelor. Pacienții trebuie monitorizați până ce semnele și simptomele se remit complet și perfuzia poate fi reluată. Se va avea în vedere oprirea permanentă a tratamentului în caz de reacții legate de perfuzie severe sau care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.4).
Alte toxicități non-hematologice severe sau care pot pune viața în pericol	Se amână tratamentul cu MYLOTARG până la recuperare, toxicitatea având o severitate de cel mult ușoară. Se va lua în considerare omiterea dozei planificate dacă se întârzie mai mult de 2 zile între perfuziile secvențiale.

Abrevieri: ALT=alanin aminotransferază; AST=aspartat aminotransferază; SSO=sindrom sinusoidal obstructiv; LSN=limita superioară a valorilor normale; BVO=boală veno-ocluzivă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică definită prin bilirubinemie totală ≤ 2 × limita superioară a valorilor normale (LSN) și valori serice ale aspartat aminotransferazei (AST)/alanin aminotransferazei (ALT) ≤ 2,5 × LSN. Se amână administrarea MYLOTARG până la revenirea valorilor bilirubinemiei totale la ≤ 2 × LSN și a valorilor serice ale AST și ALT la ≤ 2,5 × LSN, evaluările fiind efectuate înainte de administrarea fiecărei doze (vezi Tabelul 4, pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. MYLOTARG nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă. MYLOTARG nu are clearance renal, iar farmacocinetica sa la pacienții cu insuficiență renală severă nu este cunoscută (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea MYLOTARG la pacienții cu vârsta sub 15 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

MYLOTARG se administrează pe cale intravenoasă și trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare (vezi pct. 6.6). Atunci când este reconstituit la o concentrație de 1 mg/ml, conținutul care poate fi extras dintr-un flacon este de 4,5 mg (4,5 ml). Soluția reconstituită și diluată trebuie administrată pe cale intravenoasă, prin perfuzie, pe o perioadă de 2 ore, sub monitorizare clinică

riguroasă, incluzând monitorizarea pulsului, tensiunii arteriale și temperaturii. MYLOTARG nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus intravenos (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hepatotoxicitate, inclusiv boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom sinusoidal obstructiv (BVO/SSO)

La pacienții tratați cu MYLOTARG a fost raportată hepatotoxicitate, inclusiv insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol, uneori letală și BVO/SSO (vezi pct. 4.8).

Pe baza unei analize a factorilor de risc potențiali, pacienții adulți cărora li s-a administrat MYLOTARG în monoterapie, fie înainte fie după un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) și pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă prezintă un risc crescut de a dezvolta BVO (vezi pct. 4.8).

Din cauza riscului de BVO/SSO, semnele și simptomele de BVO/SSO trebuie monitorizate riguros; acestea pot include creșteri ale valorilor serice ale ALT, AST, bilirubinei totale și fosfatazei alcaline, care trebuie monitorizate înainte de administrarea fiecărei doze de MYLOTARG, hepatomegalie (care poate fi dureroasă), creștere rapidă în greutate și ascită. Dacă se monitorizează doar bilirubinemia totală este posibil să nu se identifice toți pacienții cu risc de BVO/SSO. La pacienții cu valori anormale ale testelor hepatice se recomandă monitorizarea mai frecventă a testelor hepatice și a semnelor și simptomelor clinice de hepatotoxicitate. Pentru pacienții care urmează o procedură de TCSH se recomandă monitorizarea riguroasă a testelor hepatice în timpul perioadei de după TCSH, în mod corespunzător. Nu a fost descoperită o relație definitivă între BVO și timpul până la TCSH, în legătură cu administrarea de doze mai mari de MYLOTARG în monoterapie; totuși, studiul ALFA-0701 a recomandat un interval de 2 luni între ultima doză de MYLOTARG și TCSH.

Abordarea terapeutică a semnelor sau simptomelor de toxicitate hepatică poate necesita întreruperi ale administrării dozelor sau oprirea terapiei cu MYLOTARG (vezi pct. 4.2). La pacienții cu BVO/SSO trebuie întreruptă administrarea MYLOTARG, iar pacienții trebuie tratați în conformitate cu practica medicală standard.

Reacții legate de perfuzie (inclusiv anafilaxie)

În cadrul studiilor clinice au fost raportate reacții legate de perfuzie, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.8). După punerea pe piață au existat raportări de reacții legate de perfuzie letale. Semnele și simptomele reacțiilor legate de perfuzie pot include febră și frisoane și, mai puțin frecvent, hipotensiune arterială, tahicardie și simptome respiratorii, care pot să apară în decursul primelor 24 de ore după administrare. Perfuzarea MYLOTARG trebuie efectuată sub supraveghere clinică riguroasă, incluzând monitorizarea pulsului, tensiunii arteriale și temperaturii. Se recomandă premedicația cu un corticosteroid, antihistaminic și acetaminofen (sau paracetamol), cu 1 oră înainte de administrarea MYLOTARG (vezi pct. 4.2). Perfuzia trebuie întreruptă imediat la pacienții la care apar reacții adverse severe, în special dispnee, bronhospasm sau hipotensiune arterială semnificativă clinic. Pacienții trebuie monitorizați până când semnele și simptomele se remit complet. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în mod serios la pacienții care dezvoltă semne sau simptome

de anafilaxie, inclusiv simptome respiratorii severe sau hipotensiune arterială semnificativă clinic (vezi pct. 4.2).

Mielosupresie

În studiile clinice au fost raportate neutropenie, trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie febrilă, limfopenie și pancitopenie, unele dintre acestea putând pune viața în pericol sau fiind letale (vezi pct. 4.8). Complicațiile asociate cu neutropenia și trombocitopenia pot include infecții și respectiv sângerare/reacții hemoragice. Au fost raportate infecții și sângerare/reacții hemoragice, unele dintre acestea putând pune viața în pericol sau fiind letale.

Hemoleucograma completă trebuie monitorizată înainte de administrarea fiecărei doze de MYLOTARG. În timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecții, sângerare/hemoragie sau alte efecte ale mielosupresiei. Este indicată supravegherea clinică de rutină, precum și a testelor de laborator, în timpul și după tratament.

Abordarea terapeutică a pacienților cu infecții severe, sângerare/hemoragie sau alte efecte ale mielosupresiei, inclusiv neutropenie severă sau trombocitopenie persistentă poate necesita o amânare a administrării dozei sau oprirea permanentă a terapiei cu MYLOTARG (vezi pct. 4.2).

Sindromul de liză tumorală (SLT)

În cadrul studiilor clinice a fost raportat SLT (vezi pct. 4.8). După punerea pe piață au fost raportate situații letale de SLT complicat cu insuficiență renală acută. Pentru diminuarea riscului de inducere a SLT, la pacienții cu LMA cu hiperleucocitoză trebuie avută în vedere leucoreducția cu hidroxiuree sau leucafereza pentru a reduce numărul leucocitelor din sângele periferic sub 30 000/mm³, înainte de administrarea MYLOTARG (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de SLT și tratați în conformitate cu practica medicală standard. Trebuie luate măsuri corespunzătoare care să ajute la prevenirea dezvoltării hiperuricemiei legate de liza tumorală, cum sunt hidratarea, administrarea de antihyperuricemice (de exemplu alopurinol) sau alte medicamente pentru tratamentul hiperuricemiei (de exemplu rasburicază).

LMA cu citogenetică cu risc advers

Eficacitatea MYLOTARG a fost demonstrată la pacienții cu LAM cu citogenetică cu risc favorabil și intermediar, cu incertitudine privind mărimea efectului la pacienții cu citogenetică cu risc advers (vezi pct. 5.1). La pacienții care au fost tratați cu MYLOTARG în asociere cu daunorubicină și citarabină pentru LMA *de novo* nou diagnosticată, atunci când rezultatele la testarea citogenetică devin disponibile, trebuie avut în vedere dacă beneficiul potențial al continuării tratamentului cu MYLOTARG depășește riscurile pentru pacient (vezi pct. 5.1).

Contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuiți să utilizeze 2 metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu MYLOTARG, timp de cel puțin 7 luni (femeile) sau 4 luni (bărbații) după administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.6).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament poate fi preparat în continuare pentru administrare cu soluții care conțin sodiu (vezi pct. 4.2 și pct. 6.6) și acest aspect trebuie avut în vedere în relație cu cantitatea totală de sodiu din toate sursele care va fi administrată pacientului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii cu MYLOTARG despre interacțiunea cu alte medicamente. Vezi pct. 5.2 pentru datele disponibile de la studiile *in vitro*.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepție la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul utilizării MYLOTARG.

Femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuiți să utilizeze 2 metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu MYLOTARG, timp de cel puțin 7 luni (femeile) sau 4 luni (bărbații) după administrarea ultimei doze.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea gemtuzumab ozogamicin la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

MYLOTARG nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt. Pacientele gravide sau pacientele care rămân gravide în timp ce utilizează gemtuzumab ozogamicin sau pacienții de sex masculin tratați care sunt parteneri ai unor femei gravide trebuie să fie informați despre riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu există informații cu privire la prezența gemtuzumab ozogamicin sau a metaboliților săi în laptele matern, despre efectele asupra copilului alăptat sau despre efectele asupra producerii de lapte. Din cauza potențialului de reacții adverse la medicament la copiii alăptați, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu MYLOTARG și timp de cel puțin 1 lună după administrarea ultimei doze (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Nu există informații despre fertilitate la pacienți. Pe baza constatărilor non-clinice, fertilitatea masculină și feminină poate fi periclitată de tratamentul cu gemtuzumab ozogamicin (vezi pct. 5.3). Atât bărbații, cât și femeile trebuie să solicite recomandări înainte de tratament despre păstrarea fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

MYLOTARG are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie să fie avertizați că în timpul tratamentului cu MYLOTARG pot prezenta oboseală, amețelă sau cefalee (vezi pct. 4.8). Prin urmare, trebuie adoptată o atitudine precaută atunci când se conduc vehicule și se folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al MYLOTARG se bazează pe datele de la pacienții cu leucemie mieloidă acută din studiul de terapie asociată ALFA-0701, din studii cu monoterapie și din experiența după punerea pe piață. În cadrul studiului cu terapie asociată, datele de siguranță constând în reacțiile adverse apărute la tratament (RAAT), selectate, care au fost considerate cele mai importante pentru

înțelegerea profilului de siguranță al MYLOTARG au constat în hemoragii de toate gradele, BVO de toate gradele și infecții severe. S-a stabilit că toate aceste RAAT au fost reacții adverse la medicament. Din cauza acestei colectări limitate de date, datele de laborator din studiul cu terapie asociată sunt incluse în Tabelul 5. Informațiile despre reacțiile adverse la medicament din studiile cu monoterapie utilizând regimul nefracționat (Studiile 201/202/203) și din experiența după punerea pe piață sunt prezentate în Tabelul 6 și din studiul cu monoterapie B1761031 utilizând regimul fracționat sunt prezentate în secțiunea de mai jos, cu scopul de a oferi o caracterizare completă a reacțiilor adverse la medicament.

În cadrul studiului cu terapie asociată ALFA-0701, reacțiile adverse grave la medicament, clinic relevante, au fost hepatotoxicitate, inclusiv BVO/SSO (3,8%), hemoragie (9,9%), infecție severă (41,2%) și sindromul de liză tumorală (1,5%). În cadrul studiilor cu monoterapie (Studiile 201/202/203), reacțiile adverse grave la medicament, clinic relevante, au inclus, de asemenea, reacții legate de perfuzie (2,5%), trombocitopenie (21,7%) și neutropenie (34,3%). În studiul cu monoterapie B1761031 reacțiile adverse grave la medicament, clinic relevante, au inclus infecție (30,0%), neutropenie febrilă (22,0%), pirexie (6,0%), hemoragie (4,0%), trombocitopenie (4,0%), anemie (2,0%) și tahicardie (2,0%).

În studiul cu terapie asociată, cele mai frecvente reacții adverse la medicament ($> 30\%$) au fost hemoragia și infecția. În cadrul studiilor cu monoterapie (Studiile 201/202/203), cele mai frecvente reacții adverse la medicament ($> 30\%$) au inclus febră cu valori mari, greață, infecție, frisoane, hemoragie, vărsături, trombocitopenie, fatigabilitate, cefalee, stomatită, diaree, durere abdominală și neutropenie. În studiul cu monoterapie B1761031 cele mai frecvente reacții adverse la medicament ($> 30\%$) au inclus infecția (50,0%), neutropenia febrilă (40,0%) și hemoragia (32,0%),

Cele mai frecvente ($\geq 1\%$) reacții adverse la medicament care au determinat oprirea permanentă a tratamentului în studiul cu terapie asociată au fost trombocitopenia, BVO, hemoragia și infecția. Cele mai frecvente ($\geq 1\%$) reacții adverse la medicament care au determinat oprirea permanentă a tratamentului în studiul cu monoterapie (Studiile 201/202/203) au fost infecția, hemoragia, insuficiența multiplă de organ și BVO. Reacțiile adverse la medicament care au determinat oprirea permanentă a tratamentului în studiul cu monoterapie B1761031 au fost infecția și pirexia.

Lista reacțiilor adverse la medicament prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) și de categoria de frecvență, definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5. Reacții adverse la medicament selectate la pacienții cărora li s-a administrat MYLOTARG în studiul cu terapie asociată (ALFA-0701)**

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe <i>Frecvență</i> Termen preferat	MYLOTARG + daunorubicină + citarabină (N=131)		daunorubicină + citarabină (N=137)	
	Toate gradele %	Gradul ¾ %	Toate gradele %	Gradul ¾ %
Infecții și infestări				
<i>Foarte frecvente</i>				
Infecție ^{*a}	77,9	76,3	77,4	74,4
Tulburări vasculare				
<i>Foarte frecvente</i>				
Hemoragie ^{*b}	90,1	20,6	78,1	8,8
Tulburări hepatobiliare				
<i>Frecvente</i>				
Boală hepatică veno-ocluzivă ^{*c}	4,6	2,3	1,5	1,5
Investigații diagnostice***				
<i>Foarte frecvente</i>				
Valori scăzute ale hemoglobinei	100	86,2	100	89,7
Număr scăzut de trombocite	100	100	100	100
Număr scăzut de globule albe	100	100	99,3	99,3
Număr scăzut (valoare absolută) de limfocite	98,5	90,7	97,8	89,6
Număr scăzut de neutrofile	97,7	96,1	98,5	97,0
Hiperglicemie	92,0	19,2	91,1	17,8
Valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei (AST)	89,2	14,0	73,9	9,0
Timp de protrombină crescut	84,8	3,3	89,1	0
Timp de tromboplastină parțial activată prelungit	80,0	6,4	57,5	5,5
Concentrație plasmatică crescută a fosfatazei alcaline	79,7	13,3	68,9	5,3
Valori serice crescute ale alanin aminotransferazei (ALT)	78,3	10,9	81,3	15,7
Bilirubinemie crescută	51,6	7,1	50,8	3,8
Hiperuricemie	32,5	2,6	28,5	0

Abrevieri: N=număr de pacienți; TP= termen preferat.

*Inclusiv sfârșit letal.

**În cadrul acestui studiu cu LMA nou diagnosticată au fost colectate numai date de siguranță selectate.

***Frecvența se bazează pe valorile de laborator (Grad conform INC CTCAE v4.03).

^a. Infecție include sepsis și bacteriemie (53,4%), infecție fungică (15,3%), infecție de tract respirator inferior (5,3%), infecție bacteriană (9,2%), infecție gastro-intestinală (8,4%), infecție cutanată (2,3%) și alte infecții (28,4%).

^b. Hemoragie include hemoragie la nivelul sistemului nervos central (3,1%), hemoragie digestivă superioară (33,6%), hemoragie digestivă inferioară (17,6%), hemoragie subcutanată (60,3%), alte hemoragii (64,9%) și epistaxis (62,6%).

^c. Boala hepatică veno-ocluzivă include următorii TP raportați: Boală veno-ocluzivă și boală hepatică veno-ocluzivă*.

Tabelul 6. Reacții adverse la medicament la pacienții cărora li s-a administrat MYLOTARG în studii cu monoterapie* și după punerea pe piață**

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe <i>Frecvență</i> Termen preferat	Toate gradele %	Gradul ¾ %
Infecții și infestări		
<i>Foarte frecvente</i>		
Infecție ^a	68,2	32,8
Tulburări hematologice și limfatice		
<i>Foarte frecvente</i>		
Neutropenie febrilă	19,1	11,6
Trombocitopenie ^b	48,4	48,0
Neutropenie ^c	30,3	29,2
Anemie ^d	27,1	24,2
Leucopenie ^c	26,7	26,7
<i>Frecvente</i>		
Pancitopenie ^f	5,0	4,3
Limfopenie ^g	3,6	3,2
Tulburări ale sistemului imunitar		
<i>Frecvente</i>		
Reacție legată de perfuzie ^h	7,6	3,6
Tulburări metabolice și de nutriție		
<i>Foarte frecvente</i>		
Hiperglicemie ⁱ	11,2	6,9
Scădere a apetitului alimentar	27,1	6,1
<i>Frecvente</i>		
Sindromul de liză tumorală**	2,5	1,8
Tulburări ale sistemului nervos		
<i>Foarte frecvente</i>		
Cefalee	38,3	12,3
Tulburări cardiace		
<i>Foarte frecvente</i>		
Tahicardie ^j	13,0	4,3
Tulburări vasculare		
<i>Foarte frecvente</i>		
Hemoragie ^k	67,1	23,8
Hipotensiune arterială ^l	20,2	14,8
Hipertensiune arterială ^m	17,3	10,5
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
<i>Foarte frecvente</i>		
Dispnee ⁿ	27,4	12,6
<i>Cu frecvență necunoscută</i>		
Pneumonie interstițială*		
Tulburări gastro-intestinale		
<i>Foarte frecvente</i>		
Vărsături	60,6	33,6
Diaree	33,9	14,8
Durere abdominală ^o	33,2	7,2
Greață	71,1	39,3
Stomatită ^p	36,1	12,3
Constipație	25,3	5,0
<i>Frecvente</i>		
Ascită	2,9	0,4
Dispepsie	8,7	1,1
Esofagită	1,8	0,7
<i>Cu frecvență necunoscută</i>		
Colită neutropenică*		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Frecvență Termen preferat	Toate gradele %	Gradul ¾ %
Tulburări hepatobiliare		
<i>Foarte frecvente</i>		
Valori serice crescute ale transaminazelor ^q	24,5	18,8
Hiperbilirubinemie ^r	13,0	10,5
<i>Frecvente</i>		
Boală hepatică veno-ocluzivă ^s	2,9	1,1
Hepatomegalie	2,5	0,7
Icter	2,2	1,1
Disfuncție hepatică ^t	2,5	1,4
Valori serice crescute ale gama glutamil transferazei	1,8	0,7
<i>Mai puțin frecvente</i>		
Insuficiență hepatică ^{*#}	0,4	0,4
Sindrom Budd-Chiari [#]	0,4	0,4
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
<i>Foarte frecvente</i>		
Erupție cutanată tranzitorie ^u	19,9	5,8
<i>Frecvente</i>		
Eritem ^v	9,4	2,2
Prurit	5,4	0,4
Tulburări renale și ale căilor urinare		
<i>Cu frecvență necunoscută</i>		
Cistită hemoragică [*]		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
<i>Foarte frecvente</i>		
Febră cu valori mari ^w	82,7	52,3
Edem ^x	21,3	3,2
Fatigabilitate ^y	41,2	11,2
Frisoane	67,9	17,3
<i>Frecvente</i>		
Insuficiență multiplă de organe [*]	2,2	0,7
Investigații diagnostice		
<i>Foarte frecvente</i>		
Valori serice crescute ale lactat dehidrogenazei	16,6	7,2
<i>Frecvente</i>		
Concentrații plasmatică crescute ale fosfatazei alcaline	8,7	6,1

*Inclusiv sfârșit letal.

**Inclusiv reacții adverse la medicament letale după punerea pe piață.

***MYLOTARG pentru tratamentul LMA recidivate (9 mg/m²) (Studiile 201/202/203).

[#]Cazuri singulare.

Abreviere: TP=termen preferat.

^a. Infecție include sepsis și bacteriemie (25,6%), infecție fungică (10,5%), infecție de tract respirator inferior (13,0%), infecție de tract respirator superior (4,3%), infecție bacteriană (3,6%), infecție virală (24,2%), infecție gastro-intestinală (3,3%), infecție cutanată (7,9%) și alte infecții (19,5%). De asemenea, după punerea pe piață au fost raportate (categoria de frecvență necunoscută) infecții pulmonare fungice, inclusiv micoză pulmonară și pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*^{*} și infecții bacteriene, inclusiv infecție cu *Stenotrophomonas*.

^b. Trombocitopenie include următorii TP raportați: număr de plachete scăzut și trombocitopenie^{*}.

^c. Neutropenie include următorii TP raportați: neutropenie, granulocitopenie și număr de neutrofile scăzut.

^d. Anemie include următorii TP raportați: anemie și valori scăzute ale hemoglobinei.

^e. Leucopenie include următorii TP raportați: leucopenie și număr de globule albe scăzut.

^f. Pancitopenie include următorii TP raportați: pancitopenie și insuficiență a măduvei osoase.

^g. Limfopenie include următorii TP raportați: limfopenie și număr de limfocite scăzut.

^h. Reacții legate de perfuzie includ următorii TP raportați: reacții legate de perfuzie, urticarie, hipersensibilitate, bronhospasm, hipersensibilitate la medicament și urticarie la locul de injectare[#].

ⁱ Hiperglicemie include următorii TP raportați: hiperglicemie și valori crescute ale concentrației plasmatică de glucoză [#].

^j. Tahicardie include următorii TP raportați: tahicardie, tahicardie sinusală, frecvență cardiacă crescută[#] și tahicardie supraventriculară[#].

- ^k. Hemoragii includ hemoragie la nivelul sistemului nervos central (5,1%), hemoragie digestivă superioară (21,3%), hemoragie digestivă inferioară (15,2%), hemoragie subcutanată (28,5%), alte hemoragii (32,9%) și epistaxis (28,5%).
- ^l. Hipotensiune arterială include următorii TP raportați: hipotensiune arterială și scădere a tensiunii arteriale.
- ^m. Hipertensiune arterială include următorii TP raportați: hipertensiune arterială și creștere a tensiunii arteriale.
- ⁿ. Dispnee include următorii TP raportați: dispnee și dispnee de efort.
- ^o. Durere abdominală include următorii TP raportați: durere abdominală, durere abdominală inferioară, durere abdominală superioară, disconfort abdominal și sensibilitate abdominală.
- ^p. Stomatită include următorii TP raportați: inflamație a mucoasei, durere orofaringiană, stomatită, ulcerații bucale, durere la nivelul cavității bucale, apariție de vezicule pe mucoasa bucală, stomatită aftoasă, ulcerații la nivelul limbii, glosodinie, eritem al mucoasei bucale, glosită[#] și apariție de vezicule la nivelul orofaringelui[#].
- ^q. Valorile serice crescute ale transaminazelor includ următorii TP raportați: creștere a valorilor serice ale transaminazelor, leziune hepatocelulară, valori serice crescute ale alanin aminotransferazei, valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei și valori serice crescute ale enzimelor hepatice.
- ^r. Hiperbilirubinemie include următorii TP raportați: creștere a valorilor bilirubinemiei și hiperbilirubinemie.
- ^s. Boala hepatică veno-ocluzivă include următorii TP raportați: boală veno-ocluzivă și boală hepatică veno-ocluzivă[#].
- ^t. Disfuncția hepatică include următorii TP raportați: valori anormale ale testelor funcției hepatice și disfuncție hepatică.
- ^u. Erupție cutanată tranzitorie include următorii TP raportați: erupție cutanată tranzitorie, dermatită[#], dermatită alergică[#], dermatită buloasă, dermatită de contact, dermatită exfoliativă[#], erupție indusă de medicament, prurit alergic[#], erupție cutanată tranzitorie eritematoasă[#], erupție cutanată tranzitorie maculară[#], erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie veziculară[#].
- ^v. Eritem include următorii TP raportați: eritem la locul cateterului, eritem și eritem la locul de perfuzare[#].
- ^w. Febră cu valori mari include următorii TP raportați: febră cu valori mari, creștere a temperaturii corporale și hipertermie.
- ^x. Edem include următorii TP raportați: edem, edem facial, edem periferic, umflare la nivelul feței, edem generalizat și edem periorbital.
- ^y. Fatigabilitate include următorii TP raportați: fatigabilitate, astenie, letargie și maleză.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hepatotoxicitate, inclusiv BVO/SSO hepatic

În studiul cu terapie asociată, au fost înregistrate BVO și valori anormale ale testelor hepatice de laborator. Caracterizarea suplimentară a reacțiilor adverse de hepatotoxicitate este furnizată de studiile cu monoterapie.

În studiul cu terapie asociată (N=131), BVO a fost raportată la 6 (4,6%) pacienți în timpul sau după tratament; 2 (1,5%) din aceste reacții au fost letale (vezi Tabelul 5). Cinci (3,8%) dintre aceste reacții de BVO au avut loc în interval de 28 de zile de la administrarea oricărei doze de gemtuzumab ozogamicin. Un eveniment de BVO a avut loc la mai mult de 28 de zile de la administrarea ultimei doze de gemtuzumab ozogamicin; iar 1 dintre aceste evenimente a avut loc la câteva zile după ce se începuse o schemă terapeutică de condiționare pentru TCSH. Valoarea mediană a timpului de la administrarea ultimei doze de gemtuzumab ozogamicin până la declanșarea BVO a fost de 9 zile (variații: 2-298 de zile). BVO a fost raportată, de asemenea, la 2 pacienți la care s-a administrat MYLOTARG ca terapie ulterioară, ca urmare a recidivei LMA după tratamentul chimioterapic în brațul de control al studiului cu terapie asociată. Amândoi pacienții au prezentat BVO la mai mult de 28 de zile după administrarea ultimei doze de gemtuzumab ozogamicin. Unul dintre acești pacienți a prezentat BVO la 25 de zile după TCSH ulterioară.

În studiul cu monoterapie B1761031, nu au fost raportate evenimente BVO pentru niciun pacient. Totuși, 1 (2,0%) pacient a avut sindrom de scurgere capilară cu rezultat fatal, cu simptome concordante cu BVO (ascită și hiperbilirubinemie). Evenimentele de hepatotoxicitate de Gradul 3 au inclus creșterea gama-glutamyltransferazei (4,0%), creșterea alanin aminotransferazei (2,0%), creșterea aspartat aminotransferazei (2,0%), hipoalbuminemie (2,0%) și creșterea transaminazelor (2,0%). Niciun pacient nu a prezentat hepatotoxicitate de Gradul 4 sau 5.

Pe baza unei analize a factorilor de risc potențiali, pacienții adulți cărora li s-a administrat MYLOTARG nefracționat în monoterapie, pacienți cărora li s-a administrat TCSH anterior expunerii la gemtuzumab ozogamicin au avut o probabilitate de 2,6 ori mai mare (interval de încredere [ÎÎ] 95%: 1,448 – 4,769) să dezvolte BVO, în comparație cu pacienții fără TCSH anterior tratamentului cu gemtuzumab ozogamicin; pacienții cărora li s-a administrat TCSH după tratamentul cu gemtuzumab ozogamicin au avut o probabilitate de 2,9 ori mai mare (ÎÎ 95%: 1,502 – 5,636) să dezvolte BVO, în comparație cu pacienții fără TCSH după tratamentul cu gemtuzumab ozogamicin, iar pacienții care au

avut insuficiență hepatică moderată/severă la momentul inițial au avut o probabilitate de 8,7 ori mai mare (ÎI 95%: 1,879 – 39,862) să dezvolte BVO, în comparație cu pacienții fără insuficiență hepatică moderată/severă la momentul inițial.

Pacienții trebuie monitorizați pentru toxicitate hepatică, așa cum se recomandă la pct. 4.4. Abordarea terapeutică a semnelor sau simptomelor de toxicitate hepatică poate necesita întreruperi ale administrării dozelor sau oprirea terapiei cu MYLOTARG (vezi pct. 4.2).

Mielosupresie

În studiul cu terapie asociată, la pacienții cu LMA *de novo* netratată anterior, tratați cu doze fracționate de gemtuzumab ozogamicin în asociere cu chimioterapie au fost observate scăderi de Gradul $\frac{3}{4}$ ale numărului leucocitelor, neutrofilelor și trombocitelor la 131 (100%), 124 (96,1%) și, respectiv, 131 (100%) pacienți.

În timpul fazei de inducție, 109 (83,2%) și 99 (75,6%) pacienți au prezentat o revenire a numărului trombocitelor până la valori de 50 000/mm³ și, respectiv, 100 000/mm³. Valorile mediane ale timpului până la revenirea numărului trombocitelor până la valori de 50 000/mm³ și 100 000/mm³ au fost de 34 și, respectiv, 35 zile. În timpul fazei 1 de consolidare, 92 (94,8%) și 71 (73,2%) pacienți au prezentat o revenire a numărului trombocitelor până la valori de 50 000/mm³ și, respectiv, 100 000/mm³. Valorile mediane ale timpului până la revenirea numărului trombocitelor până la valori de 50 000/mm³ și 100 000/mm³ au fost de 32 și, respectiv, 35 zile. În timpul fazei 2 de consolidare, 80 (97,6%) și 70 (85,4%) pacienți au prezentat o revenire a numărului trombocitelor până la valori de 50 000/mm³ și, respectiv, 100 000/mm³. Valorile mediane ale timpului până la revenirea numărului trombocitelor până la valori de 50 000/mm³ și 100 000/mm³ au fost de 36,5 și, respectiv, 43 zile.

Trombocitopenia cu număr de trombocite < 50 000/mm³, persistând 45 de zile după începerea tratamentului la pacienții care au răspuns (RC și recuperare incompletă a trombocitelor [Rci]), s-a înregistrat la 22 (20,4%) pacienți. Numărul de pacienți cu trombocitopenie persistentă a rămas similar pe parcursul ciclurilor de tratament (8 [7,4%] pacienți în faza de inducție și 8 [8,5%] pacienți în faza 1 de consolidare și 10 [13,2%] pacienți în faza 2 de consolidare).

În timpul fazei de inducție, 121 (92,4%) și 118 (90,1%) pacienți au prezentat o revenire documentată a numărului neutrofilelor până la NAN de 500/mm³ și, respectiv, 1 000/mm³. Valoarea mediană a timpului până la revenirea numărului neutrofilelor până la NAN de 500/mm³ și 1 000/mm³ a fost de 25 zile. În faza 1 de consolidare a terapiei, 94 (96,9%) pacienți au prezentat revenire a numărului neutrofilelor până la valori de 500/mm³ și 91 (94%) pacienți au prezentat revenire a numărului până la valori de 1 000/mm³. Valorile mediane ale timpului până la revenirea numărului neutrofilelor până la NAN de 500/mm³ și 1 000/mm³ au fost de 21 și, respectiv, 25 zile. În faza 2 de consolidare a terapiei, 80 (97,6%) pacienți au prezentat revenire a numărului neutrofilelor până la valori de 500/mm³ și 79 (96,3%) pacienți au prezentat revenire a numărului neutrofilelor până la valori de 1 000/mm³. Valorile mediane ale timpului până la revenirea numărului neutrofilelor până la NAN de 500/mm³ și 1 000/mm³ au fost de 22 și, respectiv, 27 zile.

În studiul cu terapie asociată, la pacienți cu LAM *de novo*, tratați cu doze fracționate de gemtuzumab ozogamicin în asociere cu chimioterapie (N=131), 102 (77,9%) pacienți au prezentat infecții severe (Gradul ≥ 3) de orice cauză. Decesul legat de tratament, indus de șoc septic, a fost raportat la 1 (0,8%) pacient. Au fost raportate infecții severe, letale la 2 (1,53%) pacienți din brațul de tratament cu MYLOTARG și la 4 (2,92%) pacienți din brațul de control.

În studiul cu terapie asociată (N=131) au fost raportate sângerări/reacții hemoragice de toate gradele la 118 (90,1%) și de Gradul $\frac{3}{4}$ la 27 (20,6%) pacienți. Cele mai frecvente sângerări/reacții hemoragice de Gradul 3 au fost hematemeză (3,1%), hemoptizie (3,1%) și hematurie (2,3%). Au fost raportate sângerări/reacții hemoragice de Gradul 4 la 4 (3,1%) pacienți (hemoragie gastro-intestinală, hemoragie și hemoragie pulmonară alveolară [2 pacienți]). Au fost raportate sângerări/reacții hemoragice letale la 3 (2,3%) pacienți (hematom cerebral, hematom intracranian și hematom subdural).

În studiul cu monoterapie B1761031 (N=50), infecțiile de Gradul $\frac{3}{4}$ au fost raportate la 10 (20%) pacienți. Cele mai frecvente ($\geq 5,0\%$) infecții de Gradul $\frac{3}{4}$ au fost sepsisul și pneumonia la 3 (6,0%) pacienți, fiecare. Șase (6) (12,0%) pacienți au avut infecție de Gradul 5 (sepsis la 4 [8,0%], pneumonie atipică și pneumonie COVID-19 la 1 [2,0%] pacient, fiecare). Sângerările/evenimentele hemoragice de toate gradele au fost raportate la 16 (32,0%) pacienți. Evenimentele hemoragice de Gradul $\frac{3}{4}$ au avut loc la 2 (4,0%) pacienți (hemoragie gastrică de Gradul 3 și hemoragie intracraniană traumatică de Gradul 4 la 1 pacient, fiecare). Nu au fost raportate sângerări/evenimente hemoragice letale.

Abordarea terapeutică a pacienților cu infecții severe, sângerare/hemoragie sau alte efecte ale mielosupresiei, inclusiv neutropenia severă sau trombocitopenia persistentă, poate necesita o amânare a administrării dozei sau oprirea permanentă a terapiei cu MYLOTARG (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Imunogenitate

La fel ca în cazul tuturor proteinelor cu indicații terapeutice, există potențial de imunogenitate.

Anticorpul antimedament (AAM) împotriva MYLOTARG a fost evaluat utilizând metoda de electrochemoluminescență (ECL). Pentru pacienții ale căror probe AAM au fost pozitive la testare, a fost dezvoltat un test pe bază celulară pentru a măsura anticorpilor neutralizanți (AcN) împotriva MYLOTARG.

În studiul cu monoterapie B176103, la 50 de pacienți adulți cu LMA CD33 pozitivă, recidivată sau refractară, incidența AAM și AcN a fost de 12,0% (6/50) și, respectiv, 2,0% (1/50). Prezența AAM nu a avut efecte semnificative statistic sau relevante clinic asupra FC anticorpului hP67.6 total sau a calicheamicinei conjugate. Niciun pacient nu a prezentat anafilaxie, hipersensibilitate sau alte sechele clinice legate de AAM. Nu a existat nicio evidență că prezența AAM a avut o asociere directă cu orice chestiuni potențiale de siguranță.

În partea de identificare a dozei din studiul MyeChild 01, la 54 de pacienți copii și adolescenți tratați, cu vârsta ≥ 12 luni, cu LMA nou diagnosticată, incidența totală a AAM în cadrul tuturor cohortelor a fost de 2% (1/49). Nu au fost raportate reacții AESI legate de perfuzie pentru pacienții AAM pozitivi.

Detectarea AAM este foarte dependentă de sensibilitatea și specificitatea testului. Incidența pozitivării titrului anticorpilor într-un test poate fi influențată de câțiva factori, inclusiv metodologia testului, concentrațiile de gemtuzumab ozogamicin circulant, manipularea probei, momentul recoltării probei, tratamente concomitente și boala preexistentă. Din aceste motive, comparația incidenței prezenței anticorpilor la gemtuzumab ozogamicin cu incidența prezenței anticorpilor la alte medicamente poate fi înșelătoare.

Copii și adolescenți

LMA netratată anterior

Siguranța și eficacitatea MYLOTARG la copii și adolescenți cu LMA netratată anterior, cu vârsta sub 15 ani nu au fost încă stabilite (vezi pct. 4.2).

În cadrul studiului pediatric randomizat de fază 3, finalizat, AAML0531 (vezi pct. 5.1) efectuat cu gemtuzumab ozogamicin în asociere cu tratament intensiv de linia întâi la 1 063 de copii nou diagnosticați (93,7% dintre pacienți < 18 ani) și la adulți tineri (6,3% dintre pacienți) cu LMA *de novo*, cu vârsta între 0 și 29 de ani, profilul de siguranță a fost similar cu cel observat în alte studii cu gemtuzumab ozogamicin în asociere cu chimioterapie intensivă la pacienți adulți cu LMA *de novo*. Cu toate acestea, doza optimă de gemtuzumab ozogamicin recomandată pentru copii și adolescenți nu a fost stabilită, deoarece în studiul AAML0531, în timpul celei de-a doua perioade de intensificare după cea de-a doua doză de gemtuzumab ozogamicin, un procent mai mare de pacienți din brațul de tratament cu gemtuzumab ozogamicin a prezentat un timp prelungit de revenire a numărului neutrofilelor (> 59 de zile), comparativ cu brațul de comparație (21,0% față de 11,5%) și mai mulți pacienți au decedat în timpul remisiei (5,5% față de 2,8%).

În partea de identificare a dozei a studiului pediatric MyeChild 01 (vezi pct. 5.1) cu gemtuzumab ozogamicin combinat cu terapie de inducție (citarabină plus fie mitoxantronă sau daunorubicină lipozomală) la 54 de copii cu vârsta ≥ 12 luni cu LMA nou diagnosticată, profilul de siguranță a fost similar cu cel observat în alte studii cu gemtuzumab ozogamicin combinat cu chimioterapie intensivă la pacienți adulți și copii și adolescenți cu LMA *de novo*. Rata de infecție pentru toate gradele a fost 57,4%. Cele mai frecvent raportate RAM $\geq$ gradul 3 pentru toate cohortele au fost neutropenia febrilă (92,6%), trombocitopenia (90,7%), neutropenia (87,0%) și anemia (83,3%). Cele mai frecvent raportate RAM grave pentru toate cohortele au fost neutropenia febrilă (29,6%) și infecția (14,8%). Neutropenia febrilă gravă a fost prezentă la 13,3%, 15,0% și respectiv 57,9% dintre pacienții din cohortele 1, 2 și 3. Până în ziua 45 post ciclul 1 sau 2, 27,8% dintre pacienți nu recuperaseră numărul de neutrofile la $1\ 000/\text{mm}^3$ și 11,1% dintre pacienți nu recuperaseră un număr de trombocite nedependent de transfuzie la $80\ 000/\text{mm}^3$ din cauza aplaziei/hipoplaziei documentate a măduvei osoase. BVO a apărut în timpul perioadei post-transplant la 13% dintre pacienți. BVO letală a fost observată la 1,9% dintre pacienți.

LMA recidivată sau refractară

Siguranța și eficacitatea MYLOTARG la copii și adolescenți cu LMA recidivată sau refractară nu au fost stabilite (vezi pct. 4.1 și 4.2).

Rezultatele de siguranță observate în cadrul unei revizuii sistematice a literaturii privind studiile care evaluează MYLOTARG la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 5.1) sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7. Rezultatele de siguranță din cadrul unei revizuii sistematice a literaturii privind pacienții copii și adolescenți cu LMA recidivată sau refractară cărora li s-a administrat MYLOTARG

	Monoterapie						Asociere ^a					
	MYLOTARG în doze fracționate ^b			MYLOTARG în doze nefracționate ^b			MYLOTARG în doze fracționate ^b			MYLOTARG în doze nefracționate ^b		
	Număr de studii	N per studiu (interval)	Rată ^c (%)	Număr de studii	N per studiu (interval)	Rată (%)	Număr de studii	N per studiu (interval)	Rată (%)	Număr de studii	N per studiu (interval)	Rată (%)
BVO	1	6	0	10	5, 30	6,8	2	3, 17	0	5	5, 84	4,4
BVO după TCSH	Neraportat			5	4, 14	19,1	2	3, 8	0	2	12, 28	14,7
Deces ^d	1	6	0	4	6, 29	10,8	Neraportat			3	5, 45	6,5
Infecții	5 studii; N per studiu (interval) 12 – 30; 28,4%						4 studii; N per studiu (interval) 12 – 84; 42,2%					
Mielosupresie ^e	Aproape toți pacienții (> 90%) au prezentat mielosupresie în cadrul tuturor studiilor											
a: Când MYLOTARG a fost administrat în asociere, citarabina a făcut parte din asocierea studiată în 8 din cele 9 studii.												
b: Dozele fracționate se referă la o doză de MYLOTARG de 3 mg/m ² în zilele 1, 4, 7. Dozele nefracționate se referă la MYLOTARG (doza totală în intervalul 1,8 mg/m ² – 9 mg/m ²) administrat de 2 ori în cadrul unui ciclu la intervale de cel puțin 14 zile.												
c: Ratele din cadrul tuturor studiilor au fost estimate utilizând ponderarea prin variație inversă cu efecte fixe. Proporțiile au fost transformate utilizând transformarea Freeman-Tukey cu arcsinus dublu înainte de combinarea studiilor, iar rata combinată estimată a fost reconvertită utilizând media armonică a dimensiunilor eșantioanelor de studiu.												
d: În termen de 30 de zile de la ultima doză de MYLOTARG.												
e: În situațiile în care a fost analizată, recuperarea mediană (definită ca 20 x 10 ⁹ /l sau 50 x 10 ⁹ /l pentru trombocite și 0,5 x 10 ⁹ /l pentru neutrofile) în intervalul de 42 – 48 de zile pentru trombocite și 30 – 37 de zile pentru neutrofile.												

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj cu MYLOTARG în experiența clinică. Nu au fost testate doze unice mai mari de 9 mg/m² la adulți. Tratamentul supradozajului cu MYLOTARG trebuie să cuprindă măsuri generale de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali și conjugați anticorpi-medicament, alți anticorpi monoclonali și conjugați anticorpi-medicament, codul ATC: L01FX02

Mecanism de acțiune

Gemtuzumab ozogamicin este un CAM direcționat împotriva CD33. Gemtuzumab este un anticorp umanizat, de tip imunoglobulină de clasa G subtipul 4 (IgG4) ce recunoaște în mod specific CD33 uman. Partea de anticorp se leagă în mod specific de antigenul CD33, o proteină de adeziune dependentă de acidul sialic, care se găsește pe suprafața plăștilor mieloizi leucemici și a celulelor normale imature din linia mielomonocitară, dar nu pe cea a celulelor stem hematopoietice normale. Molecula mică, N-acetil gama calicheamicina, este o substanță citotoxică naturală de semisinteză. N-acetil gama calicheamicina este legată covalent de anticorp prin intermediul unui agent de legare AcBut (acid 4-(4-acetil fenoxi) butanoic). Datele non-clinice sugerează că activitatea antineoplazică a gemtuzumab ozogamicin se datorează legării CAM de celulele canceroase care exprimă CD33, urmată de internalizarea complexului CAM-CD33 și de eliberarea intracelulară a N-acetil gama calicheamicin dimetilhidrazidei prin intermediul scindării hidrolitice a agentului de legare. Activarea N-acetil gama calicheamicin dimetilhidrazidei induce ruperi ale ADN-ului dublu catenar, inducând ulterior opriri ale ciclului celular și moartea celulară prin apoptoză.

Se presupune că este necesară saturarea unui procent crescut de locuri antigenice CD33 pentru o distribuire maximă de calicheamicină către celulele blastice leucemice. Câteva studii în monoterapie au măsurat saturarea CD33 după administrarea dozei de MYLOTARG la pacienții cu LMA recidivată sau refractară. Pe parcursul tuturor studiilor a fost observată o saturare periferică a CD33 aproape maximală după administrarea dozei de MYLOTARG, la toate valorile de doză de 2 mg/m² și peste, sugerând că o doză redusă de gemtuzumab ozogamicin este suficientă pentru a lega toate locurile CD33 disponibile.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul ALFA-0701 la pacienți cu LAM de novo netratați anterior

Eficacitatea și siguranța MYLOTARG au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3, care a comparat adăugarea MYLOTARG la un regim standard de chimioterapie de inducție cu daunorubicină și citarabină (DA), față de DA în monoterapie. Pacienții eligibili au avut vârsta cuprinsă între 50 și 70 de ani, și erau diagnosticați cu LMA *de novo* netratată anterior (studiul ALFA-0701). Pacienții cu leucemie promielocitară acută (LPA, LMA3) și pacienții cu LMA care provine din sindrom mielodisplazic (SMD) sau LMA secundară au fost excluși din studiu.

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără evenimente (SFE). Criteriile finale secundare de evaluare au inclus RC și RCi, supraviețuirea fără recidivă (SFR), supraviețuirea globală (SG) și siguranța asocierii DA cu sau fără MYLOTARG.

În total, în acest studiu au fost randomizați 271 pacienți, 135 pacienți fiind randomizați pentru a li se administra tratamentul de inducție de 3+7 DA plus doze fracționate de MYLOTARG de 3 mg/m² × 3 și 136 pacienți pentru 3+7 DA (vezi pct. 4.2). A fost permis un al doilea ciclu de terapie de inducție cu DA, dar fără MYLOTARG, indiferent de brațul de randomizare. La pacienții din fiecare braț, cărora

nu li s-a administrat al doilea ciclu de terapie de inducție și care nu au atins RC după inducție, s-a permis administrarea unui ciclu de salvare cuprinzând idarubicină, AraC și factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF).

Pacienților cu RC sau RCi li s-a administrat tratament de consolidare cu 2 cicluri de tratament incluzând DNR și AraC, cu sau fără MYLOTARG, în conformitate cu randomizarea lor inițială. Pacienții care au prezentat remisie au fost de asemenea eligibili pentru transplant alogenic. A fost recomandat un interval de cel puțin 2 luni între ultima doză de MYLOTARG și transplant.

În general, vârsta mediană a pacienților a fost de 62 de ani (interval: 50 până la 70 de ani) și cei mai mulți pacienți (87,8%) aveau un status de performanță al Grupului Estic de Cooperare Oncologică (SP ECOG) de 0 până la 1 la momentul inițial. Caracteristicile de la momentul inițial au fost echilibrate între brațele de tratament, cu excepția sexului, deoarece a fost înrolat un număr mai mare de bărbați în brațul de tratament cu MYLOTARG (54,8%), comparativ cu brațul de tratament cu DA (44,1%). În general, 59,0% și, respectiv, 65,3% dintre pacienți au avut risc dovedit favorabil/intermediar pe baza clasificărilor de risc ale National Comprehensive Cancer Network (NCCN) și European LeukaemiaNet (ELN) 2010. Expresia CD33 la nivelul blastilor LMA evaluată prin citometria de flux armonizată din rezultatele de laborator locale a fost stabilită în total la 194/271 (71,6%) pacienți. Un număr mic de pacienți (13,7%) au avut o expresie scăzută a CD33 (la nivelul a mai puțin de 30% dintre blasti).

Studiul a atins criteriul principal de evaluare, acela de a demonstra că MYLOTARG, adăugat în doze fracționate ($3 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ doze}$) la chimioterapia standard de inducție la pacienții cu LMA *de novo* netratată anterior a dus la o îmbunătățire a SFE semnificativă statistic și clinic. SFE mediană a fost de 17,3 luni (ÎÎ 95%: 13,4 - 30,0) în brațul de tratament cu MYLOTARG, față de 9,5 luni (ÎÎ 95%: 8,1 - 12,0) în brațul de tratament cu DA; rata de risc (RR) 0,562 (ÎÎ 95%: 0,415 - 0,762); valoarea p bilaterală=0,0002 prin testul log-rank. Datele de eficacitate din studiul ALFA-0701 sunt rezumate în Tabelul 8, iar diagrama Kaplan-Meier pentru SFE este prezentată în Figura 1.

Tabelul 8. Rezultate de eficacitate din studiul ALFA-0701 (grupa de pacienți cu intenție de tratament modificată)

	MYLOTARG + daunorubicină + citarabină	daunorubicină + citarabină
Supraviețuire fără evenimente (stabilită de către investigator)	N=135	N=136
Număr de evenimente, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
SFE mediană în luni [ÎÎ 95%] ^a	17,3 [13,4 - 30,0]	9,5 [8,1 - 12,0]
Probabilitatea de SFE la 2 ani [ÎÎ 95%] ^b	42,1 [32,9 - 51,0]	18,2 [11,1 - 26,7]
Probabilitatea de SFE la 3 ani [ÎÎ 95%] ^b	39,8 [30,2 - 49,3]	13,6 [5,8 - 24,8]
Rata de risc [ÎÎ 95%] ^c	0,562 [0,415 - 0,762]	
Valoarea p ^d	0,0002	
Supraviețuire fără recidivă (stabilită de către investigator)	N=110	N=100
Număr de evenimente, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
SFR mediană în luni [ÎÎ 95%] ^a	28,0 [16,3 - NE]	11,4 [10,0 - 14,4]
Rata de risc [ÎÎ 95%] ^c	0,526 [0,362 - 0,764]	
Valoarea p ^d	0,0006	
Supraviețuirea generală	N=135	N=136
Număr de decese, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
SG mediană în luni [ÎÎ 95%] ^a	27,5 [21,4 - 45,6]	21,8 [15,5 - 27,4]
Rata de risc [ÎÎ 95%] ^c	0,807 [0,596 - 1,093]	
Valoarea p ^d	0,1646	
Rata de răspuns (stabilită de către investigator)	N=135	N=136
Răspunsul general % [ÎÎ 95%] ^c	81,5 [73,89 - 87,64]	73,5 [65,28 - 80,72]

RC	70,4	69,9
RCi	11,1	3,7
Diferența de risc [Î 95%] ^f	7,95 [-3,79 - 19,85]	
Valoarea p ^g	0,1457	

Pe baza definiției primare a SFE: datele evenimentelor (eșecul inducției, recidivă sau deces) stabilite prin evaluarea investigatorului.

Populația ITm a inclus toți pacienții care au fost randomizați, cu excepția cazului de retragere a consimțământului înainte de începerea tratamentului și au fost analizați în conformitate cu brațul de randomizare inițial.

Abrevieri: RC=remisie completă; RCi=remisie completă cu revenire incompletă a numărului trombocitelor;

Î=interval de încredere; SFE=supraviețuire fără evenimente; ITm=intenție de tratament modificată; n=număr;

N=număr; NE= neestimabil; SG=supraviețuire globală; SFR=supraviețuire fără recidivă.

a. Mediană estimată prin metoda Kaplan-Meier; Î bazat pe metoda Brookmeyer-Crowley cu transformare log-log.

b. Estimată din curba Kaplan-Meier. Probabilitatea (%) calculată prin metoda produs-limită; Î calculat din transformarea log-log a probabilității de supraviețuire utilizând o aproximare normală și formula Greenwood.

c. Pe baza modelului riscurilor proporționale Cox față de daunorubicină + citarabină.

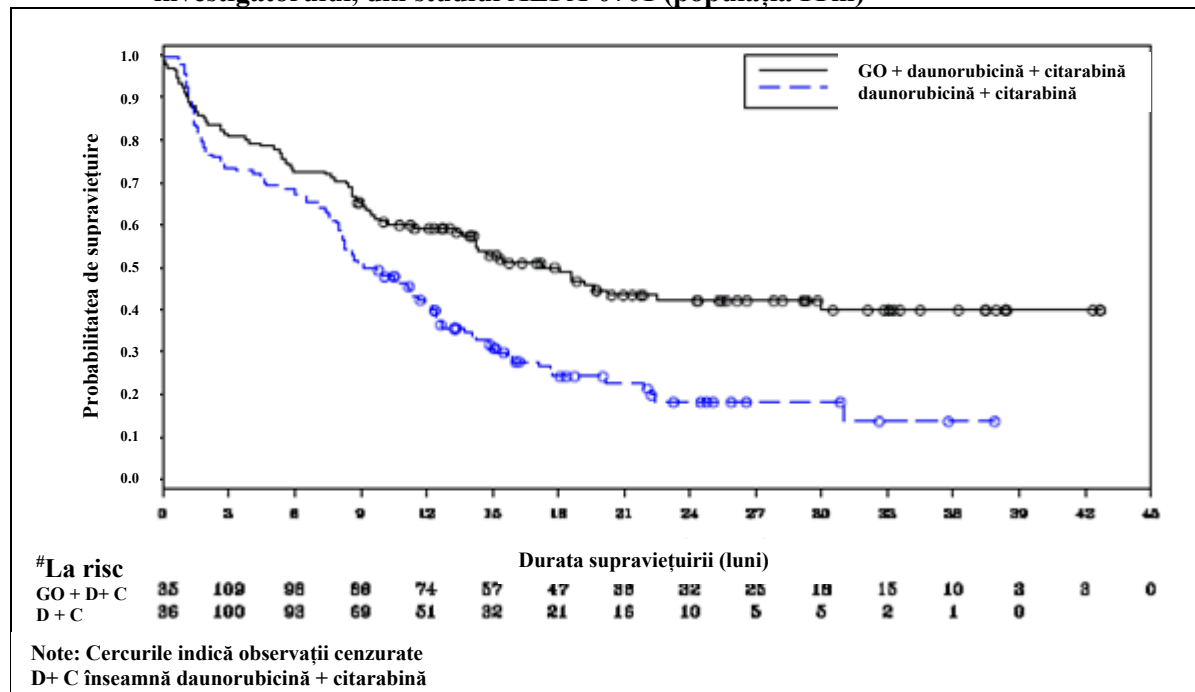
d. Valoarea p bilaterală din testul log-rank.

e. Răspuns definit ca RC+RCi.

f. Diferența de răspuns global; Î pe baza metodei Santner și Snell.

g. Pe baza testului exact al lui Fisher.

Figura 1. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii fără evenimente, prin evaluarea investigatorului, din studiul ALFA-0701 (populația ITm)



Abrevieri: C=citarabină; D=daunorubicină; GO=gemtuzumab ozogamicin; ITm=intenție de tratament modificată.

Utilizarea în LAM cu citogenetică cu risc advers

În analizele pe subgrup din studiul ALFA-0701, adăugarea MYLOTARG la chimioterapia asociată standard nu a îmbunătățit SFE în subgrupul de pacienți care aveau citogenetică cu risc advers (RR 1,11; Î 95%: 0,63 - 1,95). SFE și SG analizate prin clasificarea riscului citogenetic și prin clasificarea riscului citogenetic/molecular sunt prezentate mai jos, în Tabelul 9 și Tabelul 10.

Tabelul 9. Supraviețuirea fără evenimente, prin evaluarea investigatorului, pe baza clasificărilor de risc LMA din studiul ALFA-0701 (populația ITm)

	MYLOTARG + daunorubicină + citarabină	daunorubicină + citarabină
Citogenetică (favorabilă/intermediară), N	94	95
Număr de evenimente, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
SFE mediană în luni [ÎÎ 95%] ^a	22,5 [15,5 - NE]	11,6 [8,3 - 13,7]
Rata de risc [ÎÎ 95%] ^b	0,460 [0,313 - 0,676]	
Valoarea p ^c	< 0,0001	
Citogenetică (nefavorabilă), N	27	30
Număr de evenimente, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
SFE mediană în luni [ÎÎ 95%] ^a	4,5 [1,1 - 7,4]	2,8 [1,6 - 8,7]
Rata de risc [ÎÎ 95%] ^b	1,111 [0,633 - 1,949]	
Valoarea p ^c	0,7151	
ELN (favorabil/intermediar), N	86	91
Număr de evenimente, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
SFE mediană în luni [ÎÎ 95%] ^a	22,5 [15,5 - NE]	12,2 [8,5 - 14,3]
Rata de risc [ÎÎ 95%] ^b	0,485 [0,325 - 0,724]	
Valoarea p ^c	0,0003	
ELN (nefavorabil/advers), N	37	36
Număr de evenimente, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
SFE mediană în luni [ÎÎ 95%] ^a	7,4 [3,7 - 14,3]	4,0 [1,7 - 8,6]
Rata de risc [ÎÎ 95%] ^b	0,720 [0,430 - 1,205]	
Valoarea p ^c	0,2091	

Studiul ALFA-0701 nu a fost conceput pentru a evalua prospectiv beneficiul MYLOTARG în subgrupuri; analizele sunt prezentate numai în scopuri descriptive.

Pe baza definiției primare a SFE: datele evenimentelor (eșecul inducției, recidivă sau deces) stabilite prin evaluarea investigatorului.

Populația ITm a inclus toți pacienții care au fost randomizați, cu excepția cazului de retragere a consimțământului înainte de începerea tratamentului și au fost analizați în conformitate cu brațul de randomizare inițial.

Abrevieri: LMA=leucemie mieloidă acută; ÎÎ=interval de încredere; SFE=supraviețuire fără evenimente;

ELN=European LeukaemiaNet; ITm=intenție de tratament modificată; n=număr; N=număr; NE= neestimabil.

a. Mediană estimată prin metoda Kaplan-Meier; ÎÎ bazat pe metoda Brookmeyer-Crowley cu transformare log-log.

b. Pe baza modelului riscurilor proporționale Cox față de daunorubicină + citarabină.

c. Valoarea p bilaterală din testul log-rank.

Tabelul 10. Supraviețuirea generală pe baza clasificărilor de risc LMA din studiul ALFA-0701 (populația ITm)

	MYLOTARG + daunorubicină + citarabină	daunorubicină + citarabină
Citogenetică (favorabilă/intermediară), N	94	95
Număr de decese, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
SG mediană în luni [ÎÎ 95%] ^a	38,6 [24,4 - NE]	26,0 [18,9 - 39,7]
Rata de risc [ÎÎ 95%] ^b	0,747 [0,511 - 1,091]	
Valoarea p ^c	0,1288	
Citogenetică (nefavorabilă), N	27	30
Număr de decese, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
SG mediană în luni [ÎÎ 95%] ^a	12,0 [4,2 - 14,2]	13,5 [9,4 - 27,3]
Rata de risc [ÎÎ 95%] ^b	1,553 [0,878 - 2,748]	

Valoarea p ^c	0,1267	
ELN (favorabil/intermediar), N	86	91
Număr de decese, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
SG mediană în luni [Î 95%] ^a	45,6 [25,5 - NE]	26,9 [19,3 - 46,5]
Rata de risc [Î 95%] ^b	0,730 [0,489 - 1,089]	
Valoarea p ^c	0,1216	
ELN (nefavorabil/advers), N	37	36
Număr de decese, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
SG mediană în luni [Î 95%] ^a	13,2 [7,0 - 18,5]	13,5 [10,8 - 19,8]
Rata de risc [Î 95%] ^b	1,124 [0,677 - 1,867]	
Valoarea p ^c	0,6487	

Studiul ALFA-0701 nu a fost conceput pentru a evalua prospectiv beneficiul MYLOTARG în subgrupuri; analizele sunt prezentate numai în scopuri descriptive.

Populația ITm a inclus toți pacienții care au fost randomizați, cu excepția cazului de retragere a consimțământului înainte de începerea tratamentului și au fost analizați în conformitate cu brațul de randomizare inițial.

Abrevieri: LMA=leucemie mieloidă acută; Î=interval de încredere; ELN=European LeukaemiaNet; ITm=intenție de tratament modificată; n=număr; N=număr; NE= neestimabil; SG=supraviețuirea generală

d. Mediană estimată prin metoda Kaplan-Meier; Î bazat pe metoda Brookmeyer-Crowley cu transformare log-log.

e. Pe baza modelului riscurilor proporționale Cox față de daunorubicină + citarabină.

f. Valoarea p bilaterală din testul log-rank.

Copii și adolescenți

LMA netratată anterior

COG AAML0531

Într-un studiu randomizat (COG AAML0531) care a evaluat chimioterapia standard singură sau în asocieră cu MYLOTARG la 1 063 de copii și adolescenți nou diagnosticați cu LMA (93,7% din pacienți cu vârsta < 18 ani) și adulți tineri (6,3% din pacienți); vârsta medie a fost de 8,9 ani (interval: 0–29 ani), pacienții cu LMA *de novo* au fost repartizați aleatoriu pentru a li se administra fie chimioterapie standard 5 cicluri, fie aceeași chimioterapie în asocieră cu 2 doze de MYLOTARG (3 mg/m² per doză) administrate o dată în ciclul de inducție 1 și o dată în ciclul de intensificare 2. Studiul a arătat că adăugarea MYLOTARG la chimioterapia intensivă a îmbunătățit SFE (3 ani: 50,6% față de 44,0%; RR 0,838; Î 95%: 0,706 - 0,995; p=0,0431) în LMA *de novo* datorită unui risc redus de recidivă, cu o tendință către o SG mai îndelungată în brațul de tratament cu MYLOTARG, care nu a fost semnificativă statistic (3 ani: 72,4% față de 67,6%; RR 0,904; Î 95%: 0,721 - 1,133; p=0,3799). Totuși, s-a constatat și faptul că toxicitatea crescută (mortalitate toxică post-remisie) a fost observată la pacienții cu LMA cu risc scăzut, aceasta fiind atribuită neutropeniei prelungite care a avut loc după administrarea gemtuzumab ozogamicin în timpul ciclului de intensificare 2 (vezi pct. 4.2 și 4.8). În total, 29 (5,5%) de pacienți din brațul de tratament cu MYLOTARG și 15 (2,8%) pacienți din brațul de tratament cu comparatorul au decedat în timpul remisiei. Ca urmare, nu a fost stabilită doza optimă de gemtuzumab ozogamicin pentru copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

MyeChild 01

Partea majoră de identificare a dozei din studiul pediatric MyeChild 01 a investigat numărul de doze de MYLOTARG 3 mg/m² (până la un maximum de 3 doze; fiecare doză a fost limitată la un flacon de 5 mg/doză) care poate fi combinat în siguranță cu citarabină plus fie mitoxantronă sau daunorubicină lipozomală în terapia de inducție. Criteriile cheie de includere au inclus pacienți cu vârsta ≥ 12 luni și < 18 ani la intrarea în studiu și diagnosticul de LMA/SMD cu risc crescut (> 10% blaști în măduva osoasă)/sarcom mieloid izolat fără tratament anterior. Au existat 3 cohorte care au variat prin numărul de perfuzii de MYLOTARG în timpul fazei de inducție: cohorta 1 (n=15): pacienți cărora li s-a administrat o doză unică de MYLOTARG (3 mg/m²) în ziua 4 a ciclului 1 al chimioterapiei de inducție. Cohorta 2 (n=20): pacienți cărora li s-a administrat o doză unică de MYLOTARG (3 mg/m²) în zilele 4 și 7 ale ciclului 1 al chimioterapiei de inducție. Cohorta 3 (n=19): pacienți cărora li s-a

administrat o doză unică de (3 mg/m²) în zilele 4, 7 și 10 ale ciclului 1 al chimioterapiei de inducție. Dintre cei 55 de pacienți înrolați, 30 (54,5%) de pacienți au avut vârsta de 2 până la < 12 ani, 32 (58,2%) de pacienți au fost de sex masculin și vârsta mediană pentru toți pacienții a fost de 7,0 ani (interval: 1, 17). Deși eficacitatea a fost un criteriu de evaluare secundar, cel mai bun răspuns global (RC+RCi) în rândul pacienților tratați (n=54) a fost obținut la 49 (90,7%; ÎI 95%: 79,7%, 96,9%) pacienți (cohorta 1 80,0%, cohorta 2 95,0%, cohorta 3 94,7%). Negativitatea MRD a fost raportată la 35 (71,4%) pacienți după ciclul 2 de tratament (cohorta 1 58,3%, cohorta 2 78,9%, cohorta 3 72,2%). Studiul MyeChild 01 se află în desfășurare. Doza optimă de gemtuzumab ozogamicin pentru copii și adolescenți nu este încă stabilită (vezi pct. 4.2).

LMA recidivată sau refractară

A fost desfășurată o revizuire sistematică a literaturii privind studiile, pentru a evalua MYLOTARG la pacienții copii și adolescenți cu LMA recidivată sau refractară, ce a inclus 454 de pacienți cărora li s-a administrat MYLOTARG fie în monoterapie (doze unice sau fracționate), fie în asociere, din 16 lucrări publicate și studiul pentru acces extins din SUA (vezi pct. 4.8). Dimensiunea medie de studiu a fost de 15 pacienți, cu un interval între 5 – 105 pacienți. Intervalele globale minime și maxime de vârste au fost cuprinse între 0 ani și 22,3 ani, cu o mediană a vârstei de 8,7 ani în momentul tratamentului.

Majoritatea studiilor au avut loc în contextul tratamentului de ultimă instanță (70,6%). MYLOTARG a fost administrat ca monoterapie în procent de 47,1%, ca parte dintr-un tratament în asociere în procent de 23,5% și în ambele contexte în procent de 29,4% din studii. Doza totală de MYLOTARG a fost cuprinsă între 1,8 mg/m² și 9 mg/m². Când MYLOTARG a fost administrat în asociere, a fost utilizată o schemă terapeutică pe bază de citarabină în 8 din cele 9 studii. În 23,5% din studii, la cei mai mulți dintre pacienți au fost administrate doze fracționate de MYLOTARG (3 mg/m² în Zilele 1, 4, 7), iar în 35,3% din studii au fost administrate doze mai mari de 3 mg/m². MYLOTARG a fost administrat ca tratament de inducție în majoritatea studiilor (82,4%).

Cu MYLOTARG ca monoterapie, rata de răspuns (RC/RCi/RCh; media ponderată pentru toate studiile) a fost 33,3% cu dozarea fracționată (1 studiu) și 24,3% cu dozarea nefracționată (9 studii). În contextul în asociere, rata de răspuns a fost 49,0% cu MYLOTARG nefracționat (3 studii) și 38,8% cu MYLOTARG fracționat (2 studii).

Informațiile referitoare la siguranță privind mielosupresia, infecțiile, BVO generală și BVO după TCSH și deces, evenimente adverse cunoscute ale MYLOTARG (vezi pct. 4.8 și Tabelul 7), au fost obținute din literatură.

Printre limitările acestei analize se numără dimensiunea redusă a unor studii, eterogenitatea studiilor și lipsa datelor de control din acest context.

Electrofiziologie cardiacă

Efectul MYLOTARG asupra intervalului QT corectat a fost evaluat în cadrul studiului cu monoterapie B176103, la 50 de pacienți adulți cu LMA CD33 pozitivă, recidivată sau refractară. La concentrații plasmatice terapeutice, cea mai mare modificare medie a intervalului QTcF față de momentul inițial a fost de 5,10 ms (ÎI 90%: 2,15, 8,06 ms). Nu a existat niciun pacient cu o creștere maximă a QTcF față de momentul inițial de > 60 ms și niciun pacient nu a avut un QTcF > 480 ms. La același pacient a apărut câte un (1) eveniment din fiecare de fibrilație atrială (Gradul 3) și tahicardie supraventriculară (Gradul 3). Nu au fost raportate evenimente adverse legate de conducerea cardiacă de Gradul 4 sau Gradul 5.

Pe baza analizei legate de concentrație-intervalul QTc, modificarea mediană așteptată a QTcF față de momentul inițial pentru anticorpii hP67.6 totali a fost de 0,842 ms (ÎI 95%: -1,93, 3,51 ms) la o C_{max} plasmatică medie observată. Pentru calicheamicina neconjugată, modificarea mediană așteptată a QTcF față de momentul inițial a fost de 0,602 ms (ÎI 95%: -2,17, 2,72 ms) la o C_{max} plasmatică aproximativă observată după administrarea regimului de dozare recomandat al MYLOTARG.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Gemtuzumab ozogamicin este un conjugat anticorp-medicament (CAM) compus din anticorp monoclonal direcționat împotriva CD33 (hP67.6) care este legat covalent de agentul citotoxic N-acetil-gama calicheamicină. Farmacocinetica (FC) gemtuzumab ozogamicin este descrisă prin măsurarea caracteristicilor FC ale anticorpului (hP67.6) precum și a derivaților conjugați și neconjugați ai calicheamicinei.

Datele clinice de FC au fost colectate în cazul utilizării schemei terapeutice cu MYLOTARG administrat în monoterapie (3 mg/m² până la un flacon de 5 mg în Zilele 1, 4, 7) la pacienții adulți cu LMA recidivată/refractară. Expunerile, așa cum au fost măsurate prin media geometrică a ASC₃₃₆ și C_{max} după administrarea de doze repetate, pentru calicheamicina conjugată și anticorpul total hP67.6 au fost de 461 500 pg x oră/ml și 11 740 pg/ml; 26 820 ng x oră/ml și respectiv 585,6 ng/ml. Datele FC pentru calicheamicina neconjugată nu sunt prezentate, din cauza problemelor de instabilitate în plasmă.

Distribuție

In vitro, legarea N-acetil gama calicheamicin dimetilhidrazidei de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 97%. *In vitro*, N-acetil gama calicheamicin dimetilhidrazida este un substrat pentru glicoproteina P (P-gp). La pacienți, s-a constatat că volumul total de distribuție al anticorpului hP67.6 (suma dintre V₁ [13,0 l] și V₂ [6,91 l]) este de aproximativ 20 l.

Metabolizare

Calea metabolică principală pentru gemtuzumab ozogamicin este de așteptat să fie eliberarea hidrolitică a N-acetil gama calicheamicin dimetilhidrazidei. Studiile *in vitro* au demonstrat că N-acetil gama calicheamicin dimetilhidrazida este metabolizată extensiv, în primul rând prin intermediul reducerii non-enzimatice a jumătății disulfidice. Este de așteptat ca activitatea (citotoxicitatea) metabolizatorilor rezultați să fie semnificativ atenuată.

Interacțiuni cu alte medicamente

Efecte ale altor medicamente asupra gemtuzumab ozogamicin

In vitro, N-acetil gama calicheamicin dimetilhidrazida este metabolizată în primul rând prin intermediul reducerii non-enzimatice. Prin urmare, este puțin probabil ca administrarea concomitentă de gemtuzumab ozogamicin cu inhibitori sau inductori ai citocromului P450 (CYP) sau cu enzimele uridin difosfat glucuronoziltransferazelor (UGT) care metabolizează medicamente să modifice expunerea la N-acetil gama calicheamicin dimetilhidrazidă.

Pe baza analizelor populaționale de farmacocinetică (FC), nu se anticipează ca administrarea de gemtuzumab ozogamicin în asociere cu hidroxiuree, DNR și AraC să provoace modificări semnificative clinic ale parametrilor FC ai hP67.6 sau calicheamicinei neconjugate.

Efectele gemtuzumab ozogamicin asupra altor medicamente

Efecte asupra substraturilor CYP

In vitro, N-acetil gama calicheamicin dimetilhidrazida și gemtuzumab ozogamicin au avut potențial scăzut de a inhiba activitățile CYP1A2, CYP2A6 (testate utilizând numai gemtuzumab ozogamicin), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4/5 la concentrațiile relevante clinic. *In vitro*, N-acetil gama calicheamicin dimetilhidrazida și gemtuzumab ozogamicin au avut un potențial scăzut de a induce activitățile CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4 la concentrațiile relevante clinic.

Efecte asupra substraturilor UGT

In vitro, N-acetil gama calicheamicin dimetilhidrazida a avut potențial scăzut de a inhiba activitățile UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 și UGT2B7 la concentrațiile relevante clinic.

Efecte asupra substraturilor transportorilor de medicamente

In vitro, N-acetil gama calicheamicin dimetilhidrazida a avut potențial scăzut de a inhiba activitățile P-gp, ale proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP), ale pompei de export a sărurilor biliare (PESB), ale proteinei asociate cu rezistența multimedicațională (MRP) 2, ale proteinei de extruzie a toxinelor și a mai multor medicamente (MATE)1 și MATE2K, ale transportorului anionic organic (TAO)1 și TAO3, ale transportorului cationic organic (TCO)1 și TCO2, ale polipeptidului transportor al anionilor organici (PTAO)1B1 și PTAO1B3 la concentrațiile relevante clinic.

Efecte asupra agenților chimioterapici administrați concomitent

Pe baza analizelor populaționale de farmacocinetică (FC), nu se anticipează ca administrarea de gemtuzumab ozogamicin în asociere cu DNR și AraC să provoace modificări semnificative clinic ale parametrilor FC ai acestor substanțe.

Eliminare

FC gemtuzumab ozogamicin a fost bine caracterizată printr-un model cu 2 compartimente cu componente de clearance liniare și dependente de timp. La 50 de pacienți cu LMA CD-33 pozitivă, recidivată sau refractară în cazul utilizării schemei terapeutice cu MYLOTARG administrat în monoterapie (3 mg/m² până la un flacon de 5 mg în Zilele 1, 4, 7), clearance-ul anticorpului hP67.6 total a fost de 0,288 l/oră, și timpul de înjumătățire terminal ($t_{1/2}$) a fost estimat la 96,6 ore.

Farmacocinetica la grupe speciale de subiecți sau pacienți

Vârstă, rasă și sex

Pe baza unei analize populaționale de FC, vârsta, rasa și sexul nu au modificat semnificativ dispunerea gemtuzumab ozogamicin.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii FC formale cu gemtuzumab ozogamicin la pacienții cu insuficiență hepatică.

Pe baza unei analize populaționale de FC, nu este de așteptat ca clearance-ul gemtuzumab ozogamicin (anticorpul hP67.6 și calicheamicina neconjugată) să fie influențat de statusul clinic de insuficiență hepatică ușoară, așa cum este definit de către Grupul de lucru privind disfuncția de organ al Institutului Național de Cancer (NCI ODWG). Analiza a inclus 405 pacienți în următoarele categorii NCI ODWG ale stării de disfuncție: insuficiență hepatică ușoară (B1, n=58 și B2, n=19), insuficiență hepatică moderată (C, n=6) și funcție hepatică normală (n=322) (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii FC formale cu gemtuzumab ozogamicin la pacienții cu insuficiență renală.

Pe baza unei analize populaționale de FC la 406 pacienți, clearance-ul gemtuzumab ozogamicin la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [Cl_{cr}] 60-89 ml/min; n=149) sau insuficiență renală moderată (Cl_{cr} 30-59 ml/min; n=47) a fost similar cu cel al pacienților cu funcție renală normală ($Cl_{cr} \geq 90$ ml/min; n=209). FC pentru gemtuzumab ozogamicin nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți

Datele clinice de FC au fost colectate după utilizarea unei scheme terapeutice (3 mg/m^2 până la un flacon de 5 mg în zilele 4, 7 și 10) pentru MYLOTARG cu terapie de inducție la copii și adolescenți cu vârsta ≥ 12 luni cu LMA nou diagnosticată. Expunerile, așa cum au fost măsurate prin media geometrică a ASC_{tau} și C_{max} după cea de-a treia doză pentru calicheamicina conjugată și anticorpii hP67,6 totali, au fost de $777\ 300 \text{ pg.h/ml}$ și $24\ 340 \text{ pg/ml}$; $46\ 500 \text{ ng.h/ml}$ și respectiv $1\ 336 \text{ ng/ml}$.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

Principalele toxicități s-au înregistrat la nivelul ficatului, măduvei osoase și organelor limfoide, parametrilor hematologici (masă eritocitară scăzută și număr de leucocite scăzut, în principal limfocite), rinichilor, ochilor și organelor de reproducere masculine și feminine. Efectele asupra ficatului, rinichilor și organelor de reproducere masculine la șobolani și asupra țesuturilor limfoide la maimuțe (valori de expunere de aproximativ de 18 ori mai mari pentru șobolani și de 36 de ori mai mari pentru maimuțe, comparativ cu expunerea clinică la om după administrarea celei de a treia doze de 3 mg/m^2 , pe baza ASC_{168}) nu au fost reversibile. În studiul cu durată de 12 săptămâni efectuat la maimuțe, s-au înregistrat efecte adverse asupra organelor de reproducere feminine și asupra ochilor (valori de expunere de aproximativ 193 ori mai mari și, respectiv, de 322 ori mai mari, comparativ cu expunerea clinică la om după administrarea celei de a treia doze de 3 mg/m^2 , pe baza ASC_{168}). Relevanța la om a constatărilor ireversibile la animale este incertă. Nu au fost observate efecte asupra sistemului nervos la animale după administrarea de MYLOTARG. Au fost identificate modificări la nivelul sistemului nervos la șobolani în cazul utilizării de alte conjugate anticorp-calicheamicină.

Genotoxicitate

S-a constatat că gemtuzumab ozogamicin este clastogen. Această constatare este în concordanță cu inducerea cunoscută de către calicheamicină și alte antibiotice antitumorale enedinice a ruperii ADN-ului. S-a constatat că N-acetil gama calicheamicin DMH (citotoxina eliberată) este mutagenă și clastogenă.

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii formale de carcinogenitate cu gemtuzumab ozogamicin. În cadrul studiilor de toxicitate, șobolani au dezvoltat leziuni preneoplazice (hiperplazia minimă până la ușoară a celulelor ovale) la nivelul ficatului, la valori de expunere de aproximativ 54 ori mai mari, comparativ cu expunerea clinică la om după administrarea celei de a treia doze de 3 mg/m^2 , pe baza ASC_{168} . La maimuțe nu s-au observat leziuni preneoplazice sau neoplazice la valori de expunere de până la 115 ori mai mari, comparativ cu expunerea clinică la om după administrarea celei de a treia doze de 3 mg/m^2 , pe baza ASC_{168} . Relevanța la om a acestor constatări la animale este incertă.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În cadrul unui studiu despre fertilitate, la femelele de șobolan au fost observate un număr scăzut de corpi luteali și o letalitate embrionară crescută în prezența toxicității materne (la valori de expunere de aproximativ 9,7 ori mai mari, comparativ cu expunerea clinică la om după administrarea celei de a treia doze de 3 mg/m^2 , pe baza ASC_{168}). Efectele asupra organelor de reproducere la maimuțele femele au fost observate în studiul cu durată de 12 săptămâni (atrofie a ovarului, oviductelor, uterului și colului uterin; la valori de expunere de aproximativ 193 ori mai mari, comparativ cu expunerea clinică la om după administrarea celei de a treia doze de 3 mg/m^2).

În cadrul unui studiu despre fertilitatea masculină, efectele asupra funcției de reproducere masculine au inclus număr redus de spermatogonii și spermatocite, număr redus de spermatozoi testiculare și ale volumului spermei epididimale, vacuolare a nucleului spermatozoidelor și/sau apariție de celule gigante.

Constatările suplimentare au inclus efecte asupra testiculelor, epididimului și glandei mamare, precum și asupra fertilității. Atunci când șobolanii masculi au fost împerecheați din nou după o perioadă de non-administrare a dozelor de 9 săptămâni, efectele asupra spermei și fertilității au fost mai grave, însă a existat o recuperare parțială a numărului scăzut de spermatogonii și spermatoците în testicule. Efectele asupra organelor de reproducere masculine la șobolani au fost parțial reversibile sau ireversibile (vezi pct. 4.6). Efectele asupra funcției de reproducere masculină (testicule, epididim, vezicule seminale) la maimuțe au fost observate la valori de expunere de aproximativ 66 ori mai mari, comparativ cu expunerea clinică la om după administrarea celei de a treia doze de 3 mg/m².

În cadrul unui studiu despre toxicitatea embrio-fetală au fost observate greutate corporală fetală scăzută, incidență crescută a coastelor fetale curbate și incidență scăzută a osificării scheletice fetale. Letalitatea embrionară crescută și anomaliile morfologice fetale au inclus malformații digitale, absența arcului aortic, anomalii ale oaselor lungi ale membrelor superioare, scapulă deformată, absența unui centru vertebral și stern fuzionat. Letalitatea embrionară crescută a fost, de asemenea, observată în prezența toxicității materne. Cea mai mică doză cu efecte embrio-fetale s-a corelat cu valori de expunere de 9,7 ori mai mari, comparativ cu expunerea clinică la om după administrarea celei de a treia doze de 3 mg/m², pe baza ASC₁₆₈ (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dextran 40
Sucroză
Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Hidrogenofosfat disodic anhidru

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

5 ani

Soluția reconstituită și diluată

A se proteja de lumină soluțiile reconstituite și diluate de MYLOTARG. Soluțiile trebuie utilizate imediat. A nu se congela soluția reconstituită sau diluată.

Dacă medicamentul nu poate fi utilizat imediat:

- După reconstituire, flaconul original poate fi păstrat la frigider (2°C–8°C) timp de până la 16 ore sau timp de până la 3 ore la temperatura camerei (sub 30°C).
- Soluția diluată poate fi păstrată la frigider (2°C–8°C) timp de până la 18 ore și timp de până la 6 ore la temperatura camerei (sub 30°C). Perioada permisă la temperatura camerei (sub 30°C) include timpul necesar pentru pregătirea soluției diluate, echilibrare, dacă este necesară și administrarea la pacient. Perioada maximă de la pregătirea soluției diluate până la administrare nu trebuie să depășească 24 de ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C–8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip 1 de culoare brună, cu dop din cauciuc butilic și sigiliu îndoit cu capac detașabil, care conține 5 mg gentuzumab ozogamicin.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se utiliza tehnica aseptică corespunzătoare pentru procedurile de reconstituire și diluare.

MYLOTARG este sensibil la lumină și trebuie protejat de lumina ultravioletă în timpul reconstituirii, diluării și administrării.

Reconstituire

- Se calculează doza (mg) de MYLOTARG necesară.
- Înainte de reconstituire, se așteaptă aproximativ 5 minute pentru ca flaconul să ajungă la temperatura camerei (sub 30°C). Se reconstituie fiecare flacon a 5 mg cu 5 ml de apă pentru preparate injectabile, pentru a obține o soluție de gentuzumab ozogamicin de 1 mg/ml, pentru o singură utilizare.
- Se rotește încet flaconul, pentru a ajuta dizolvarea. A nu se agita.
- Se inspectează soluția reconstituită pentru observarea particulelor și a modificărilor de culoare. Soluția reconstituită poate conține mici particule de culoare albă până la alb-gălbui, opace până la translucide și amorfe până la aspect fibros.
- MYLOTARG nu conține conservanți bacteriostatici.
- Dacă soluția reconstituită nu poate fi utilizată imediat, poate fi păstrată în flaconul original la frigider (2°C–8°C) timp de până la 16 ore sau timp de până la 3 ore la temperatura camerei (sub 30°C). A se proteja de lumină și a nu se congela.

Diluare

- Se calculează volumul din soluția reconstituită necesar pentru a obține doza corespunzătoare în conformitate cu suprafața corporală a pacientului. Se extrage această cantitate din flacon utilizând o seringă. Flacoanele de MYLOTARG conțin 5 mg de medicament, fără supraumplere. Atunci când este reconstituit la o concentrație de 1 mg/ml conform instrucțiunilor, conținutul care poate fi extras din flacon este de 4,5 mg (4,5 ml). A se proteja de lumină. A se elimina orice cantitate de soluție reconstituită neutilizată rămasă în flacon.
- Dozele trebuie amestecate până la o concentrație între 0,075 mg/ml și 0,234 mg/ml, în conformitate cu următoarele instrucțiuni:
 - Dozele mai mici de 3,9 mg trebuie să fie pregătite pentru administrare cu seringă. Se adaugă soluția reconstituită de MYLOTARG într-o seringă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile până la o concentrație finală între 0,075 mg/ml și 0,234 mg/ml. A se proteja de lumină.
 - Dozele mai mari sau egale cu 3,9 mg trebuie să fie diluate într-o seringă sau într-un recipient de perfuzare, într-un volum corespunzător de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, pentru a asigura o concentrație finală între 0,075 mg/ml și 0,234 mg/ml. A se proteja de lumină.
- Se răstoarnă ușor recipientul de perfuzare, pentru a amesteca soluția diluată. A nu se agita.
- După diluarea cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, soluția MYLOTARG trebuie perfuzată imediat. Dacă medicamentul nu poate fi utilizat imediat, soluția diluată poate fi păstrată la frigider (2°C–8°C) timp de până la 18 ore și timp de până la 6 ore la temperatura camerei (sub 30°C). Perioada permisă la temperatura camerei (sub 30°C) include

timpul necesar pentru pregătirea soluției diluate, echilibrare, dacă este necesară și administrarea la pacient. Perioada maximă de la pregătirea soluției diluate până la administrare nu trebuie să depășească 24 de ore. A se proteja de lumină și a nu se congela.

- Se recomandă ca recipientul de perfuzare să fie fabricat din policlorură de vinil (PVC) cu DEHP, etilen vinil acetat (EVA) sau poliolefină (polipropilenă și/sau polietilenă).

Administrare

- Este necesară filtrarea soluției diluate. Pentru perfuzarea MYLOTARG trebuie utilizat în linia de perfuzare un filtru de polietersulfonă (PES) de 0,2 microni, cu legare scăzută la proteine.
- Dozele administrate cu seringă implică utilizarea de linii de perfuzare cu găuri mici (microperfuzie) cu filtru de polietersulfonă (PES) de 0,2 microni, cu legare scăzută la proteine.
- În timpul perfuzării, punga intravenoasă sau seringile trebuie să fie protejate de lumină, utilizând o protecție care să blocheze lumina (inclusiv radiațiile ultraviolete). Linia de perfuzare nu trebuie să fie protejată de lumină.
- A se perfuza soluția diluată timp de 2 ore. Perfuzia trebuie finalizată înainte de depășirea intervalului permis de păstrare de 6 ore a soluției diluate la temperatura camerei (sub 30°C).
- Se recomandă liniile de perfuzare fabricate din PVC (conținând DEHP sau non-DEHP), poliuretan sau polietilenă.

A nu se amesteca MYLOTARG sau a nu se administra ca perfuzie împreună cu alte medicamente.

Vezi, de asemenea, pct. 6.3 pentru informații despre diluare, păstrare și perfuzare.

Eliminare

Trebuie utilizate procedurile de eliminare a reziduurilor toxice recomandate pentru medicamentele antineoplazice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1277/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 aprilie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 noiembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC
401 North Middletown Road
Pearl River, New York 10965
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere (DAPP) pe piață trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

MYLOTARG 5 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
gemtuzumab ozogamicin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține gemtuzumab ozogamicin 5 mg.
După reconstituire, fiecare flacon conține gemtuzumab ozogamicin 1 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Dextran 40, sucroză, clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat disodic anhidru.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1277/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

MYLOTARG 5 mg pulbere pentru concentrat
gentuzumab ozogamicin
Pentru perfuzie i.v., după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

MYLOTARG 5 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă gemtuzumab ozogamicin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este MYLOTARG și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra MYLOTARG
3. Cum va fi administrat MYLOTARG
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează MYLOTARG
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este MYLOTARG și pentru ce se utilizează

MYLOTARG conține substanța activă gemtuzumab ozogamicin, un medicament antineoplazic, care este alcătuit dintr-un anticorp monoclonal legat de o substanță care este destinată să omoare celulele canceroase. Această substanță este eliberată către celulele canceroase de către anticorpii monoclonali. Un anticorp monoclonal este o proteină care recunoaște anumite celule canceroase.

MYLOTARG este utilizat pentru a trata un anumit tip de cancer al sângelui numit leucemie mieloidă acută (LMA), în care măduva osoasă produce globule albe anormale și le eliberează în sânge. MYLOTARG este indicat pentru tratamentul LMA la pacienții cu vârsta de 15 ani și peste care nu au încercat alte tratamente. MYLOTARG nu se utilizează la pacienții cu un tip de cancer numit leucemie promielocitară acută (LPA).

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra MYLOTARG

Nu trebuie să vi se administreze MYLOTARG dacă:

- sunteți alergic la gemtuzumab ozogamicin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Atunci când vi se administrează pentru prima dată acest medicament și pe parcursul tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- **aveți sau ați avut vreodată probleme cu ficatul:** MYLOTARG poate provoca, în timpul sau după tratament, o afecțiune care poate pune viața în pericol, numită boală hepatică veno-ocluzivă, în care vasele de sânge din ficat sunt deteriorate și blocate de cheaguri de sânge, cu manifestări care pot duce la retenție de lichide, creștere rapidă în greutate, creștere în dimensiuni a ficatului (care poate fi dureroasă) și ascită (acumulare excesivă de lichid în cavitatea abdominală).
- **reacție alergică:** aveți un sunet ca o fluierătură în timpul respirației (respirație șuierătoare), dificultate la respirație, scurtare a respirației sau tuse cu sau fără mucus, urticarie, mâncărime, umflare sau resimțiți febră și frisoane (semne ale unei reacții legate de perfuzie) în timpul sau la scurt timp după perfuzia cu MYLOTARG.

- **infecții:** aveți sau credeți că aveți o infecție, prezența frisoanelor sau tremurături sau simțiți că v-a crescut temperatura corpului ori aveți febră. Unele infecții pot fi grave și pot pune viața în pericol.
- **sângerări:** aveți sângerări neobișnuite, sângerări din gingii, vă apar cu ușurință vânătăi sau aveți sângerări nazale în mod regulat.
- **anemie:** aveți durere de cap, vă simțiți obosit, prezența amețelii sau sunteți palid.
- **reacții legate de perfuzie:** prezența în timpul sau la scurt timp după perfuzia cu MYLOTARG simptome cum sunt amețelii, urinare scăzută, confuzie, vărsături, greață, umflare, scurtare a respirației sau tulburări ale ritmului bătăilor inimii (aceasta poate fi o complicație care poate pune viața în pericol, numită sindromul de liză tumorală).

Copii și adolescenți

MYLOTARG nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani, deoarece sunt disponibile date limitate la această grupă de pacienți.

MYLOTARG împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include medicamentele obținute fără prescripție și medicamentele din plante.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte să vi se administreze acest medicament.

Trebuie să evitați să rămâneți gravidă sau să concepeți un copil în calitate de tată, din cauza potențialelor efecte adverse asupra copilului. Femeile trebuie să utilizeze 2 metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză a tratamentului. Bărbații trebuie să utilizeze 2 metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză a tratamentului. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă sau dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timp ce luați acest medicament.

Înainte de tratament solicitați recomandări cu privire la menținerea fertilității.

Dacă aveți nevoie de tratament cu MYLOTARG trebuie să opriți alăptarea în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună după tratament. Adresați-vă medicului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă vă simțiți neobișnuit de obosit, amețit sau aveți dureri de cap (acestea sunt reacții adverse foarte frecvente la MYLOTARG) nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

MYLOTARG conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică este practic „fără sodiu”.

3. Cum va fi administrat MYLOTARG

- Un medic sau o asistentă medicală vă va administra MYLOTARG prin picurare în venă (perfuzie intravenoasă), în mod treptat, timp de 2 ore.
- Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă.
- Medicul dumneavoastră sau asistentă medicală vă poate modifica doza, poate întrerupe sau opri complet tratamentul cu MYLOTARG dacă aveți anumite reacții adverse.
- Medicul dumneavoastră vă poate scădea doza pe baza răspunsului dumneavoastră la tratament.
- Medicul dumneavoastră vă va face analize de sânge în timpul tratamentului, pentru a verifica reacțiile adverse și răspunsul la tratament.

- Înainte de a vi se administra MYLOTARG, vi se vor administra unele medicamente care să ajute la reducerea simptomelor cum sunt febra și frisoanele, cunoscute ca reacții la perfuzie, în timpul sau la scurt timp după perfuzia cu MYLOTARG.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre reacțiile adverse pot să fie grave și pot apărea în timpul sau după tratamentul cu MYLOTARG. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați oricare din următoarele reacții adverse grave (vezi și pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra MYLOTARG”):

- **Probleme cu ficatul**
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați creștere rapidă în greutate, simțiți durere în partea dreaptă superioară a abdomenului, aveți acumulare de lichid care provoacă umflare abdominală. Medicul dumneavoastră poate să vă efectueze analize de sânge și să găsească modificări ale testelor de sânge care investighează funcția ficatului, care pot fi semne ale unei afecțiuni care poate pune viața în pericol, numită boală hepatică veno-ocluzivă.
- **Sângerare (semnele unui număr scăzut de celule sangvine cunoscute ca trombocite)**
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă vă apar cu ușurință vânătăi sau se produc sângerări nazale în mod regulat ori aveți scaune negre, tuse cu sânge, spută cu sânge, amețeli, stare de leșin sau confuzie.
- **Infecții (semnele unui număr scăzut de globule albe cunoscute ca neutrofile)**
Unele infecții pot fi grave și pot fi determinate de virusuri, bacterii sau de alte cauze care pot pune viața în pericol.
- **Complicație cunoscută ca sindromul de liză tumorală**
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați amețeală, urinare scăzută, confuzie, vărsături, greață, umflare, scurtare a respirației sau tulburări ale ritmului bătăilor inimii.
- **Reacții legate de perfuzie**
Medicamentele de acest tip (anticorpi monoclonali) pot provoca reacții legate de perfuzie cum sunt erupție trecătoare pe piele, scurtare a respirației, dificultate la respirație, apăsare în piept, frisoane sau febră, durere de spată.

Reacțiile adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Infecții (inclusiv infecții grave)
- Număr scăzut de trombocite în sânge (celule care ajută sângele să se coaguleze)
- Număr scăzut de globule albe în sânge, care poate duce la slăbiciune generalizată și la o tendință de a dezvolta infecții
- Număr scăzut de globule roșii în sânge (anemie), care poate duce la oboseală și scurtare a respirației
- Concentrație crescută de zahăr în sânge
- Scădere a poftei de mâncare
- Dureri de cap

- Bătăi rapide ale inimii
- Sângerare
- Tensiune arterială mică
- Tensiune arterială mare
- Scurtare a respirației
- Vărsături
- Diaree
- Durere la nivelul abdomenului
- Greață (senzație de rău)
- Inflamație la nivelul gurii
- Constipație
- Valori anormale ale testelor de sânge care investighează funcția ficatului (care pot fi indicatori ai afecțiunilor ficatului)
- Erupție trecătoare pe piele
- Febră
- Edem (cantitate în exces de lichid în țesuturile organismului, provocând umflare a mâinilor și picioarelor)
- Oboseală
- Frisoane
- Modificări ale concentrațiilor diferitelor enzime din sânge (pot apărea în analizele dumneavoastră de sânge)
- Timp de coagulare prelungit (care poate duce la sângerare prelungită)
- Valori crescute ale acidului uric în sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Semne ale unei reacții legate de perfuzie, cum sunt erupție trecătoare pe piele, scurtare a respirației, dificultate la respirație, apăsare în piept, frisoane sau febră, durere de spate, în timpul sau la scurt timp după perfuzia cu MYLOTARG
- Semne de ficat mărit (hepatomegalie), cum este mărire a abdomenului
- Funcție anormală a ficatului
- Acumulare excesivă de lichid în abdomen/stomac
- Indigestie
- Inflamație a esofagului (tubul prin care se înghite)
- Boală hepatică veno-ocluzivă [BVO] care include semne de ficat mărit, durere în partea dreaptă superioară a abdomenului, îngălbenire a pielii și a albului ochilor, acumulare de lichid în abdomen, creștere în greutate, rezultate anormale ale testelor de sânge care investighează funcția ficatului
- Îngălbenire a pielii sau a albului ochilor provocată de probleme ale ficatului sau sângelui (icter)
- Înroșire a pielii
- Mâncărime la nivelul pielii
- Insuficiență de organ

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- Insuficiență hepatică
- Sindrom Budd-Chiari, care include durere în partea dreaptă superioară a abdomenului, ficat mărit anormal și/sau acumulare de lichid la nivelul abdomenului asociată cu prezența de cheaguri de sânge în ficat. Simptomele pot include, de asemenea, greață (senzație de rău) și/sau vărsături.

Cu frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Pneumonie interstițială (inflamație a plămânilor care provoacă tuse și dificultate la respirație)
- Inflamație a intestinului în asociere cu număr scăzut de globule albe în sânge
- Inflamație a vezicii urinare care determină sângerare din vezică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează MYLOTARG

MYLOTARG va fi păstrat de către profesioniștii din domeniul sănătății la spital sau clinică.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flaconul nedeschis: A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.

Soluția reconstituită și diluată: Protejați de lumină soluțiile reconstituite și diluate de MYLOTARG. Soluțiile trebuie utilizate imediat. Nu congelați soluția reconstituită sau diluată.

Dacă nu se utilizează imediat:

- După reconstituire, flaconul original poate fi păstrat la frigider (2°C–8°C) timp de până la 16 ore sau timp de până la 3 ore la temperatura camerei (sub 30°C).
- Soluția diluată poate fi păstrată la frigider (2°C–8°C) timp de până la 18 ore și timp de până la 6 ore la temperatura camerei (sub 30°C). Perioada permisă la temperatura camerei (sub 30°C) include timpul necesar pentru pregătirea soluției diluate, echilibrare, dacă este necesară și administrarea la pacient. Perioada maximă de la pregătirea soluției diluate până la administrare nu trebuie să depășească 24 de ore.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice particule în suspensie sau modificări de culoare înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați-l pe medicul dumneavoastră cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține MYLOTARG

- Substanța activă este gentuzumab ozogamicin.
- Un flacon conține gentuzumab ozogamicin 5 mg.
- După reconstituire, fiecare ml de soluție concentrată conține gentuzumab ozogamicin 1 mg.
- Celelalte componente sunt dextran 40, sucroză, clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat disodic anhidru. Vezi pct. 2, “MYLOTARG conține sodiu”.

Cum arată MYLOTARG și conținutul ambalajului

MYLOTARG este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă. Este furnizat ca aglomerat sau pulbere de culoare albă până la alb-gălbui.

Fiecare cutie conține 1 flacon din sticlă de culoare brună, cu dop din cauciuc și sigiliu îndoit cu capac detașabil.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Utilizați tehnica aseptică corespunzătoare pentru procedurile de reconstituire și diluare. MYLOTARG este sensibil la lumină și trebuie protejat de lumina ultravioletă în timpul reconstituirii, diluării și administrării.

Reconstituire

- Calculați doza (mg) de MYLOTARG necesară.
- Înainte de reconstituire, așteptați aproximativ 5 minute pentru ca flaconul să ajungă la temperatura camerei (sub 30°C). Reconstituiți fiecare flacon a 5 mg cu 5 ml de apă pentru preparate injectabile, pentru a obține o soluție de gemtuzumab ozogamicin de 1 mg/ml, pentru o singură utilizare.
- Rotiți încet flaconul pentru a ajuta dizolvarea. Nu agitați.
- Inspectați soluția reconstituită pentru observarea particulelor și a modificărilor de culoare. Soluția reconstituită poate conține mici particule de culoare albă până la alb-gălbui, opace până la translucide și amorfe până la aspect fibros.
- MYLOTARG nu conține conservanți bacteriostatici.

- Dacă soluția reconstituită nu poate fi utilizată imediat, poate fi păstrată în flaconul original la frigider (2°C–8°C) timp de până la 16 ore sau timp de până la 3 ore de păstrare la temperatura camerei (sub 30°C). A se proteja de lumină și a nu se congela.

Diluare

- Calculați volumul din soluția reconstituită necesar pentru a obține doza corespunzătoare în conformitate cu suprafața corporală a pacientului. Extrageți această cantitate din flacon utilizând o seringă. Flacoanele de MYLOTARG conțin 5 mg de medicament, fără supraumplere. Atunci când este reconstituit la o concentrație de 1 mg/ml conform instrucțiunilor, conținutul care poate fi extras din flacon este de 4,5 mg (4,5 ml). A se proteja de lumină. Eliminați orice cantitate de soluție reconstituită neutilizată rămasă în flacon.
- Dozele trebuie amestecate până la o concentrație între 0,075 mg/ml și 0,234 mg/ml în conformitate cu următoarele instrucțiuni:
 - Dozele mai mici de 3,9 mg trebuie să fie pregătite pentru administrare cu seringă. Adăugați soluția reconstituită de MYLOTARG într-o seringă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile până la o concentrație finală între 0,075 mg/ml și 0,234 mg/ml. A se proteja de lumină.
 - Dozele mai mari sau egale cu 3,9 mg trebuie să fie diluate într-o seringă sau într-un recipient de perfuzare, într-un volum corespunzător de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile pentru a asigura o concentrație finală între 0,075 mg/ml și 0,234 mg/ml. A se proteja de lumină.
- Răsturnați ușor recipientul de perfuzare pentru a amesteca soluția diluată. Nu agitați.
- După diluarea cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, soluția MYLOTARG trebuie perfuzată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, soluția diluată poate fi păstrată la frigider (2°C–8°C) timp de până la 18 ore și timp de până la 6 ore la temperatura camerei (sub 30°C). Perioada permisă la temperatura camerei (sub 30°C) include timpul necesar pentru pregătirea soluției diluate, echilibrare, dacă este necesară și administrarea la pacient. Perioada maximă de la pregătirea soluției diluate până la administrare nu trebuie să depășească 24 de ore. A se proteja de lumină și a nu se congela.
- Se recomandă ca recipientul de perfuzare să fie fabricat din policlorură de vinil (PVC) cu DEHP, etilen vinil acetat (EVA) sau poliolefină (polipropilenă și/sau polietilenă).

Administrare

- Este necesară filtrarea soluției diluate. Pentru perfuzarea MYLOTARG trebuie utilizat în linia de perfuzare un filtru de polietersulfonă (PES) de 0,2 microni, cu legare scăzută la proteine.
- Dozele administrate cu seringă trebuie să utilizeze linii de perfuzare cu găuri mici (microperfuzie) cu filtru de polietersulfonă (PES) de 0,2 microni, cu legare scăzută la proteine.
- În timpul perfuzării, punga intravenoasă sau seringile trebuie să fie protejate de lumină utilizând o protecție care să blocheze lumina (inclusiv radiațiile ultraviolete). Linia de perfuzare nu trebuie să fie protejată de lumină.
- Perfuzăți soluția diluată timp de 2 ore. Perfuzia trebuie finalizată înainte de depășirea intervalului permis de depozitare de 6 ore a soluției diluate la temperatura camerei (sub 30°C).
- Se recomandă liniile de perfuzare fabricate din PVC (conținând DEHP sau non-DEHP), poliuretan sau polietilenă.

A nu se amesteca MYLOTARG sau a nu se administra ca perfuzie împreună cu alte medicamente.

Eliminare

Trebuie utilizate procedurile de eliminare a reziduurilor toxice recomandate pentru medicamentele antineoplazice.