

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Милотарг, 5 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1 Общее описание**

Гемтузумаб озогамицин представляет собой конъюгат антитела с лекарственным средством (antibody-drug conjugate, ADC), состоящий из моноклонального антитела, направленного на CD33 (hP67.6; рекомбинантный гуманизированный иммуноглобулин [Ig] подкласса G4, каппа антитело, продуцируемое культурой клеток млекопитающих в клетках NS0), ковалентно связанного с цитотоксическим веществом, N-ацетил-гамма-калехеамицином.

2.2 Качественный и количественный состав

Действующее вещество: гемтузумаб озогамицин.

Каждый флакон с лиофилизатом содержит 5 мг гемтузумаба озогамицина.

После восстановления 1 мл концентрированного раствора содержит 1 мг гемтузумаба озогамицина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Белая или почти белая пористая масса или порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Милотарг показан к применению в комбинации с даунорубицином и цитарабином для лечения пациентов в возрасте от 15 лет с впервые диагностированным *de novo* CD33-положительным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), кроме острого промиелоцитарного лейкоза.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Милотарг следует вводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов, и в условиях, когда немедленно доступны все средства реанимации.

Препарат Милотарг следует применять только у пациентов, имеющих возможность получать интенсивную индукционную химиотерапию.

Рекомендуется премедикация с помощью глюкокортикостероидов, антигистаминных средств и ацетаминофена (или парацетамола) за 1 час до применения препарата Милотарг, чтобы облегчить связанные с инфузией симптомы (см. раздел 4.4).

Необходимо принять надлежащие меры для профилактики развития гиперурикемии, связанной с лизисом опухоли. Например, восполнение потери жидкости, применение антигиперурикемических или других средств для лечения гиперурикемии (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Индукционная терапия

Рекомендованная доза препарата Милотарг составляет 3 мг/м²/доза (максимум один флакон 5 мг), которая вводится в течение 2 часового периода в дни 1, 4 и 7 в комбинации с даунорубицином (DNR) 60 мг/м²/сутки, который вводится в течение 30 минут в дни 1–3, и цитарабином (AraC) 200 мг/м²/сутки посредством непрерывной инфузии в дни 1–7.

Если требуется вторая индукция, препарат Милотарг не следует использовать в ходе второй индукционной терапии. Во время второго индукционного цикла следует вводить только DNR и AraC в следующих рекомендуемых дозировках: DNR 35 мг/м²/сутки в дни 1 и 2, а AraC 1 г/м² каждые 12 часов в дни 1–3.

Консолидирующая терапия

Для пациентов, у которых достигнута полная ремиссия (ПР) после индукционной терапии, определяемая как менее 5 % бластных клеток в нормопластическом костном мозге и абсолютное количество нейтрофилов (АН) более $1,0 \times 10^9$ клеток/л, при этом количество тромбоцитов 100×10^9 /л или более в периферической крови без переливания цельной крови или её компонентов, рекомендуется провести не более 2 курсов консолидирующей терапии по схеме DNR (60 мг/м², в/в инфузия в течение 1 дня (первый курс) или 2 дней (второй курс)) в комбинации с AraC (1 г/м², двухчасовая в/в инфузия каждые 12 часов в дни 1–4) и внутривенным введением препарата Милотарг (3 мг/м²/доза, в/в инфузия в течение 2 часов при максимальной дозе один флакон 5 мг в день 1). В таблице 1 указаны режимы дозирования препарата Милотарг в комбинации с химиотерапией.

Таблица 1. Режимы дозирования препарата Милотарг в комбинации с химиотерапией

Курс терапии	Препарат Милотарг	Даунорубицин	Цитарабин
--------------	-------------------	--------------	-----------

Индукционная терапия ^а	3 мг/м ² /доза (максимум один флакон 5 мг) в дни 1, 4 и 7	60 мг/м ² /сутки в дни 1-3	200 мг/м ² /сутки в дни 1-7
Вторая индукционная терапия (при необходимости)	Препарат Милотарг не следует применять во время второй индукционной терапии.	35 мг/м ² /сутки в дни 1–2	1 г/м ² /каждые 12 часов в дни 1–3
Курс консолидирующей терапии 1 ^{а, б}	3 мг/м ² /доза (максимум один флакон 5 мг) в день 1	60 мг/м ² /сутки в день 1	1 г/м ² /каждые 12 часов в дни 1-4
Курс консолидирующей терапии 2 ^{а, б}	3 мг/м ² /доза (максимум один флакон 5 мг) в день 1	60 мг/м ² /сутки в дни 1-2	1 г/м ² /каждые 12 часов в дни 1-4

^а Подробную информацию относительно изменения доз см. в таблице 2 и таблице 3.

^б Для пациентов, у которых наблюдается полная ремиссия после индукционной терапии.

Коррекция дозы и схемы лечения

Коррекция схемы лечения при выявлении гиперлейкоцитоза

Для пациентов с ОМЛ и гиперлейкоцитозом (количество лейкоцитов > 30 000/мм³) рекомендуется проведение циторедукции с помощью лейкафереза, перорального приема гидроксимочевины (при рецидивирующем и впервые диагностированном ОМЛ) или AraC с гидроксимочевиной или без (при впервые диагностированном ОМЛ), чтобы уменьшить количество лейкоцитов в периферической крови, за 48 часов до применения препарата Милотарг (см. раздел 4.4).

Если для лейкоредукции используется AraC с гидроксимочевиной или без нее у пациентов с впервые диагностированным *de novo* гиперлейкоцитозным ОМЛ, получающих препарат Милотарг в рамках комбинированной терапии, используется измененная схема лечения, приведенная ниже (таблица 2).

Таблица 2. Коррекция схемы лечения при терапии гиперлейкоцитоза с помощью цитарабина

Курс терапии	Препарат Милотарг	Даунорубин	Цитарабин	Гидроксимочевина
Индукционная терапия ^а	3 мг/м ² /доза (максимум один флакон 5 мг) в дни 3, 6 и 9	60 мг/м ² /сутки в дни 3-5	200 мг/м ² /сутки в дни 1-7	День 1 (согласно стандартной медицинской практике)

^а Дополнительную информацию относительно изменения доз см. в таблице 1.

Коррекция дозы при возникновении нежелательных лекарственных реакций

Коррекция дозы препарата Милотарг рекомендуется на индивидуальной основе с учетом безопасности и переносимости (см. раздел 4.4). Для лечения некоторых нежелательных лекарственных реакций может потребоваться временная или полная отмена препарата Милотарг (см. раздел 4.4 и 4.8).

В таблице 3 приведены рекомендации по коррекции дозы при гематологических и негематологических токсических реакциях.

Таблица 3. Изменения дозы при гематологических и негематологических токсических реакциях

Гематологические и негематологические токсические реакции	Коррекция дозы
Постоянная тромбоцитопения (тромбоциты на уровне менее 100 000/мм ³ на момент запланированного начала консолидирующего курса)	• Отложить начало консолидирующего курса. • Если количество тромбоцитов восстанавливается до уровня 100 000/мм³ или выше в течение 14 дней после запланированной даты начала консолидирующего курса: начать консолидирующий курс терапии (как описано в таблице 1). • Если количество тромбоцитов восстанавливается до уровня менее 100 000/мм³ и 50 000/мм³ или выше в течение 14 дней после запланированной даты начала консолидирующего курса: не следует возобновлять терапию препаратом Милотарг, и курс консолидирующей терапии должен состоять только из DNR и AraC. • Если количество тромбоцитов остается на уровне менее 50 000/мм³ в течение более 14 дней следует пересмотреть курс консолидирующей терапии и выполнить аспирацию костного мозга (АКМ) для повторной оценки состояния пациента.
Постоянная нейтропения	• Если количество нейтрофилов не восстанавливается до уровня более 500/мм³ в течение 14 дней после запланированной даты начала консолидирующего цикла (14 дней после гематологического восстановления после предыдущего цикла), следует прекратить применение препарата Милотарг (не следует применять препарат Милотарг в рамках консолидирующих циклов).
Веноокклюзионная болезнь/синдром синусоидальной обструкции (ВОБ/ССО)	• Следует прекратить применение препарата Милотарг (см. раздел 4.4).

Уровень общего билирубина выше $2 \times \text{ВГН}$ и уровень АСТ и/или АЛТ выше $2,5 \times \text{ВГН}$	- Следует временно прекратить применение препарата Милотарг до снижения уровня общего билирубина до величины, меньшей или равной $2 \times \text{ВГН}$, и уровня АСТ и АЛТ до величины, меньшей или равной $2,5 \times \text{ВГН}$, перед введением каждой дозы. - Следует рассмотреть возможность пропуска запланированной дозы, если задержка составляет более 2 дней между последовательными инфузиями.
Инфузионные реакции	- Следует прекратить инфузию и назначить надлежащее медикаментозное лечение на основании степени тяжести симптомов. Необходимо следить за состоянием пациентов, пока признаки и симптомы не разрешатся полностью, тогда инфузию можно будет возобновить. - При тяжелых или угрожающих жизни инфузионных реакциях необходимо рассмотреть полное прекращение терапии (см. раздел 4.4).
Другие тяжелые или угрожающие жизни негематологические токсические реакции	- Следует временно прекратить применение препарата Милотарг, пока степень тяжести реакции не станет не более чем легкой. - Следует рассмотреть возможность пропуска запланированной дозы, если задержка составляет более 2 дней между последовательными инфузиями.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ССО — синдром синусоидальной обструкции, ВОБ — веноокклюзионная болезнь, ВГН — верхняя граница нормы, DNR — даунорубин, АгаС — цитарабин, АКМ — аспирация костного мозга.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов (≥ 65 лет) коррекция дозы препарата Милотарг не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени коррекция дозы препарата Милотарг не требуется. Препарат Милотарг не изучался у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени, определяемой общим содержанием билирубина $\leq 2 \times$ верхняя граница нормы (ВГН) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)/аланинаминотрансферазы (АЛТ) $\leq 2,5 \times \text{ВГН}$, коррекция дозы препарата Милотарг

не требуется. Следует отложить терапию препаратом Милотарг до восстановления общего билирубина на уровне $\leq 2 \times \text{ВГН}$ и АСТ и АЛТ на уровне $\leq 2,5 \times \text{ВГН}$ перед введением каждой дозы (см. таблицу 3 и раздел 5.2). Препарат Милотарг не изучался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Милотарг у детей в возрасте от 0 до 15 лет не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 4.8, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат Милотарг предназначен для внутривенного введения и должен быть восстановлен и разведен перед применением (см. раздел 6.6). После восстановления согласно указаниям до концентрации 1 мг/мл, извлекаемый объем содержимого одного флакона составляет 4,5 мг (4,5 мл). Восстановленный и разведенный раствор должен вводиться внутривенно путем инфузии в течение 2-часового периода при тщательном клиническом мониторинге, включая измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления и температуры. Препарат Милотарг не следует вводить внутривенно струйно или болюсно (см. раздел 6.6).

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к гемтузумабу озогамицину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

В целях улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов, наименование и номер серии применяемого препарата должны быть четко записаны.

Гепатотоксичность, включая веноокклюзионную болезнь печени/синдром синусоидальной обструкции (ВОБ/ССО)

В клинических исследованиях препарата Милотарг с участием пациентов с рецидивирующим или впервые диагностированным *de novo* ОМЛ сообщалось о гепатотоксичности, включая случаи ВОБ печени/ССО с угрозой для жизни, а иногда и с летальным исходом (см. раздел 4.8).

Сообщалось о гепатотоксичности, включая ВОБ/ССО, в связи с применением препарата Милотарг в качестве монотерапии, а также в комбинации с режимом химиотерапии у пациентов без заболеваний печени или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в анамнезе.

На основании анализа потенциальных факторов риска у взрослых пациентов, получавших препарат Милотарг в качестве монотерапии перед ТГСК или после нее, а также пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени отмечается повышенный риск развития ВОБ/ССО (см. раздел 4.8).

Сообщалось о случаях летального исхода из-за печеночной недостаточности и ВОБ/ССО среди пациентов, получавших препарат Милотарг. Из-за риска возникновения ВОБ/ССО необходимо тщательно отслеживать признаки и симптомы ВОБ/ССО, к которым могут относиться повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина и щелочной фосфатазы, что необходимо отслеживать перед введением каждой дозы препарата Милотарг, гепатомегалия (которая может быть болезненной), внезапное увеличение массы тела и асцит. Мониторинг только общего билирубина не позволяет идентифицировать всех пациентов с риском ВОБ/ССО. Для пациентов, у которых развиваются отклонения по биохимическим показателям функции печени, рекомендуется чаще проводить мониторинг биохимических показателей, клинических признаков и симптомов гепатотоксичности, если они переходят к ТГСК. Тщательный мониторинг биохимических показателей функции печени рекомендуется в течение периода после ТГСК при необходимости. Определенной связи между ВОБ/ССО и временем ТГСК по отношению к более высоким дозам препарата Милотарг в качестве монотерапии не обнаружено, однако в исследовании ALFA-0701 рекомендовалось соблюдать интервал 2 месяца между применением последней дозы препарата Милотарг и ТГСК.

Для лечения признаков и симптомов гепатотоксичности может потребоваться временное или полное прекращение терапии препаратом Милотарг (см. раздел 4.2). Необходимо прекратить терапию препаратом Милотарг у пациентов с ВОБ/ССО и лечить их в соответствии со стандартной медицинской практикой.

Инфузионные реакции (включая анафилаксию)

В клинических исследованиях препарата Милотарг сообщалось об инфузионных реакциях, включая анафилаксию (см. раздел 4.8). Поступали отчеты об инфузионных реакциях с летальным исходом в пострегистрационных сообщениях. Признаки и симптомы инфузионных реакций могут включать лихорадку и озноб, реже гипотензию, тахикардию и респираторные симптомы, которые могут возникать в течение первых 24 часов после применения препарата. Необходимо проводить инфузию препарата Милотарг при тщательном клиническом мониторинге, включая измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления и температуры.

Рекомендуется применять премедикацию с помощью глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов и ацетаминофена (или парацетамола) за 1 час до введения препарата Милотарг (см. раздел 4.2). Если у пациентов развиваются признаки тяжелых реакций, особенно одышка, бронхоспазм или клинически значимая гипотензия, следует немедленно прервать инфузию. За пациентами необходимо наблюдать, пока признаки и симптомы полностью не разрешатся. Настоятельно рекомендуется рассмотреть возможность прекращения терапии препаратом Милотарг для пациентов, у которых развиваются признаки и симптомы анафилаксии, включая тяжелые респираторные симптомы или клинически значимую гипотензию (см. раздел 4.2).

Миелосупрессия

В клинических исследованиях препарата Милотарг сообщалось о нейтропении, тромбоцитопении, анемии, лейкопении, фебрильной нейтропении, лимфопении и панцитопении, некоторые из них представляли угрозу для жизни или были летальными (см. раздел 4.8). Осложнения, связанные с нейтропенией и тромбоцитопенией, могут включать инфекции и случаи кровотечения/кровоточивости, соответственно. Сообщалось о случаях кровотечения/кровоточивости; некоторые из них были угрожающими жизни или имели летальный исход.

Следует определять показатели клинического анализа крови перед введением каждой дозы препарата Милотарг и наблюдать пациентов на предмет признаков и симптомов инфекции, кровотечения/кровоточивости или других проявлений миелосупрессии в ходе лечения препаратом Милотарг. Необходимо проводить регулярные клинические и лабораторные исследования в ходе лечения препаратом Милотарг и после его окончания.

При лечении пациентов с тяжелой инфекцией, кровотечением/кровоточивостью или другими проявлениями миелосупрессии, включая тяжелую нейтропению или постоянную тромбоцитопению, может потребоваться временное или полное прекращение применения препарата Милотарг (см. раздел 4.2).

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

В клинических исследованиях препарата Милотарг сообщалось о СЛО (см. раздел 4.8). В пострегистрационных отчетах сообщалось о случаях СЛО с летальным исходом с осложнениями в виде острой почечной недостаточности. Для пациентов с гиперлейкоцитозным ОМЛ необходимо рассмотреть возможность лейкоредукции с помощью гидроксимочевины или лейкафереза для снижения количества лейкоцитов в периферической крови до уровня ниже 30 000/мм³ перед применением препарата Милотарг, чтобы уменьшить риск возникновения СЛО (см. раздел 4.2).

Пациентов следует наблюдать на предмет признаков и симптомов СЛО и лечить их согласно стандартной медицинской практике. Необходимо принять надлежащие меры для профилактики развития связанной с лизисом опухоли гиперурикемии, например, восполнение потери жидкости, применение антигиперурикемических (например, аллопуринола) или других средств для лечения гиперурикемии (например, расбуриказы).

Применение при ОМЛ и неблагоприятном соотношении рисков по результатам цитогенетического анализа

Эффективность препарата Милотарг показана у пациентов с ОМЛ и благоприятным или промежуточным соотношением рисков по результатам цитогенетического анализа, однако воздействие препарата на пациентов с неблагоприятными результатами цитогенетического анализа было неопределенным (см. раздел 5.1). Для пациентов с впервые диагностированным *de novo* ОМЛ, получающих лечение препаратом Милотарг в комбинации с DNR и AraC, после получения результатов цитогенетического анализа следует иметь в виду, превосходит ли потенциальная польза от продолжения лечения препаратом Милотарг индивидуальные риски для пациента.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на один флакон, то есть, по сути, не содержит натрия.

Данный лекарственный препарат может быть дополнительно подготовлен для введения с помощью растворов, содержащих натрий (см. раздел 6.6), и это следует учитывать в отношении общего количества натрия из всех источников, который будет вводиться пациенту.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Клинические исследования межлекарственных взаимодействий препарата Милотарг не проводились (см. раздел 5.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать исключить возможность беременности во время применения препарата Милотарг.

Необходимо рекомендовать женщинам применять 2 эффективных метода контрацепции во время терапии препаратом Милотарг и в течение не менее 7 месяцев после введения последней дозы этого препарата. Мужчинам, чьи партнерши способны к деторождению, следует применять 2 эффективных метода контрацепции во время терапии препаратом Милотарг и в течение не менее 4 месяцев после введения последней дозы этого препарата.

Беременность

Имеются крайне ограниченные данные по применению препарата Милотарг у беременных пациенток. На основании результатов доклинических исследований по безопасности выяснилось, что препарат Милотарг может вызывать эмбриофетальную токсичность при применении беременной женщиной.

Препарат Милотарг не рекомендуется применять во время беременности. Его также не рекомендуется применять женщинам, способным к деторождению и не применяющим надлежащие методы контрацепции.

Беременные женщины или пациентки, забеременевшие во время применения гемтузумаба озогамидина, а также пациенты мужского пола, являющиеся партнерами беременных женщин, должны быть проинформированы о потенциальной опасности для плода.

Лактация

Данные о присутствии препарата Милотарг в грудном молоке, его воздействии на младенца, находящегося на грудном вскармливании, или выработку грудного молока отсутствуют. В связи с возможностью развития нежелательных лекарственных реакций у

новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, женщинам следует отказаться от грудного вскармливания во время терапии препаратом Милотарг и, по меньшей мере, в течение 1 месяца после применения последней дозы препарата.

Фертильность

По данным доклинических исследований при лечении препаратом Милотарг у мужчин и женщин может быть нарушена репродуктивная функция. И мужчинам, и женщинам следует получить рекомендации по сохранению репродуктивной функции, прежде чем начинать лечение.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по влиянию препарата Милотарг на способность управлять автотранспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Сообщалось о повышенной утомляемости у пациентов во время лечения препаратом Милотарг (см. раздел 4.8). В связи с этим при управлении автотранспортными средствами и работе с механизмами следует соблюдать осторожность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Милотарг основан на данных, полученных у пациентов с острым миелоидным лейкозом в рамках исследования комбинированной терапии ALFA-0701, исследований монотерапии и пострегистрационного опыта применения.

В исследовании ALFA-0701 по изучению комбинированной терапии у взрослых пациентов данные по безопасности состояли из отдельных нежелательных явлений, возникших после начала терапии (НЯВПНТ), признанных наиболее важными для понимания профиля безопасности препарата Милотарг; к ним относились кровотечения и ВОБ любой степени тяжести, а также тяжелые инфекции. Было определено, что все указанные НЯВПНТ относятся к нежелательным лекарственным реакциям. Ввиду такого ограниченного сбора данных, лабораторные данные исследования комбинированной терапии включены в таблицу 4. Информация о нежелательных лекарственных реакциях, полученная в ходе исследований монотерапии с использованием нефракционированного режима (исследования 201/202/203) и по результатам пострегистрационного применения, представлена в таблице 5, а информация, полученная в ходе исследования монотерапии с использованием фракционированного режима (B1761031), представлена в разделе ниже с целью полного описания нежелательных лекарственных реакций.

В исследовании ALFA-0701 по изучению комбинированной терапии у взрослых пациентов отмечались следующие клинически значимые серьезные нежелательные лекарственные реакции: гепатотоксичность, включая ВОБ/ССО (3,8 %), кровотечение (9,9 %), тяжелая инфекция (41,2 %) и синдром лизиса опухоли (СЛО) (1,5 %). В исследованиях монотерапии (исследования 201/202/203) клинически значимые серьезные нежелательные лекарственные реакции также включали инфузионные реакции (2,5 %), тромбоцитопению (21,7 %) и нейтропению (34,3 %). В исследовании монотерапии B1761031 клинически

значимые серьезные нежелательные лекарственные реакции включали инфекцию (30,0 %), фебрильную нейтропению (22,0 %), пирексию (6,0 %), кровотечение (4,0 %), тромбоцитопению (4,0 %), анемию (2,0 %) и тахикардию (2,0 %). Наиболее распространенными нежелательными лекарственными реакциями (> 30 %) в рамках исследования ALFA-0701 по изучению комбинированной терапии у взрослых пациентов были кровотечение и инфекция. В исследованиях монотерапии (исследования 201/202/203) наиболее часто регистрируемыми нежелательными лекарственными реакциями (> 30 %) были пирексия, тошнота, инфекция, озноб, кровотечение, рвота, тромбоцитопения, повышенная утомляемость, головная боль, стоматит, диарея, боль в животе и нейтропения. В исследовании монотерапии B1761031 наиболее часто регистрируемыми нежелательными лекарственными реакциями (> 30 %) были инфекция (50,0 %), фебрильная нейтропения (40,0 %) и кровотечение (32,0 %).

В рамках исследования ALFA-0701 по изучению комбинированной терапии у взрослых пациентов чаще всего (≥ 1 %) сообщалось о следующих нежелательных лекарственных реакциях, приводивших к полному прекращению терапии: тромбоцитопения, ВОБ, кровотечение и инфекция. В исследованиях монотерапии (исследования 201/202/203) наиболее часто регистрируемыми нежелательными лекарственными реакциями (≥ 1 %), приводившими к полному прекращению терапии, были инфекция, кровотечение, полиорганная недостаточность и ВОБ. В исследовании монотерапии B1761031 нежелательными лекарственными реакциями, которые привели к полному прекращению терапии, были инфекция и пирексия.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Таблица 4. Избранные нежелательные лекарственные реакции у пациентов, получавших препарат Милотарг в исследовании комбинированной терапии (ALFA-0701)**

Системно-органный класс <i>Частота</i> Предпочтительный термин	Препарат Милотарг® + даунорубицин + цитарабин (N=131)		даунорубицин + цитарабин (N=137)	
	Все степени %	Степень тяжести 3/4 %	Все степени %	Степень тяжести 3/4 %
Инфекции и инвазии				
<i>Очень часто</i>				
Инфекция ^{*a}	77.9	76.3	77.4	74.4
Нарушения со стороны сосудов				
<i>Очень часто</i>				
Кровотечение ^{*b}	90.1	20.6	78.1	8.8

**Нарушения со стороны
печени и желчевыводящих
путей**

Часто

Веноокклюзионная болезнь печени ^{*с}	4.6	2.3	1.5	1.5
--	-----	-----	-----	-----

**Лабораторные и
инструментальные
данные *****

Очень часто

Снижение уровня гемоглобина	100	86.2	100	89.7
Снижение уровня тромбоцитов	100	100	100	100
Снижение уровня лейкоцитов	100	100	99.3	99.3
Снижение уровня лимфоцитов (абсолютное количество)	98.5	90.7	97.8	89.6
Снижение уровня нейтрофилов	97.7	96.1	98.5	97.0
Гипергликемия	92.0	19.2	91.1	17.8
Повышение активности аспартатаминотрансфер азы (АСТ)	89.2	14.0	73.9	9.0
Увеличение протромбинового времени	84.8	3.3	89.1	0
Увеличение активированного частичного тромбопластинового времени	80.0	6.4	57.5	5.5
Повышение активности щелочной фосфатазы	79.7	13.3	68.9	5.3
Повышение активности аланинаминотрансфера зы (АЛТ)	78.3	10.9	81.3	15.7
Повышение уровня билирубина в крови	51.6	7.1	50.8	3.8
Гиперурикемия	32.5	2.6	28.5	0

Сокращения: N=количество пациентов; ПТ=предпочтительный термин.

* Включая летальные исходы.

**В этом исследовании недавно диагностированного ОМЛ были собраны только отдельные данные по безопасности.

***Частота основана на лабораторных показателях (оценка согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института онкологии США (NCI CTCAE) v4.03)

^a. Инфекции включают сепсис и бактериемию (53,4%), грибковую инфекцию (15,3%), инфекцию нижних дыхательных путей (5,3%), бактериальную инфекцию (9,2%), желудочно-кишечную инфекцию (8,4%), инфекцию кожи (2,3%) и другие инфекции (28,4%).

- ^b. Кровотечение включают кровотечение в центральной нервной системе (3,1%), кровотечение в верхней части желудочно-кишечного тракта (33,6%), кровотечение в нижней части желудочно-кишечного тракта (17,6%), подкожное кровотечение (60,3%), другие кровотечения (64,9%) и носовое кровотечение (62,6%).
- ^c. Веноокклюзионная болезнь печени включает следующие зарегистрированные ПТ: веноокклюзионная болезнь и веноокклюзионная болезнь печени*.

Таблица 5. Нежелательные лекарственные реакции у пациентов, получавших препарат Милотарг в исследованиях монотерапии* и в ходе пострегистрационного наблюдения**

Системно-органный класс <i>Частота</i> Предпочтительный термин	Все степени тяжести %	Степень тяжести 3 или 4 %
Инфекции и инвазии		
<i>Очень часто</i>		
Инфекция ^a	68,2	32,8
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
<i>Очень часто</i>		
Фебрильная нейтропения	19,1	11,6
Тромбоцитопения ^b	48,4	48,0
Нейтропения ^c	30,3	29,2
Анемия ^d	27,1	24,2
Лейкопения ^e	26,7	26,7
<i>Часто</i>		
Панцитопения ^f	5,0	4,3
Лимфопения ^g	3,6	3,2
Нарушения со стороны иммунной системы		
<i>Часто</i>		
Инфузионная реакция ^h	7,6	3,6
Нарушения метаболизма и питания		
<i>Очень часто</i>		
Гипергликемия ⁱ	11,2	6,9
Снижение аппетита	27,1	6,1
<i>Часто</i>		
Синдром лизиса опухоли ^{**}	2,5	1,8
Нарушения со стороны нервной системы		
<i>Очень часто</i>		
Головная боль	38,3	12,3
Нарушения со стороны сердца		
<i>Очень часто</i>		
Тахикардия ^j	13,0	4,3
Нарушения со стороны сосудов		
<i>Очень часто</i>		
Кровотечение ^{*k}	67,1	23,8
Артериальная гипотензия ^l	20,2	14,8
Артериальная гипертензия ^m	17,3	10,5

**Нарушения со стороны
дыхательной системы, органов
грудной клетки и средостения**

Очень часто

Одышка ^п	27,4	12,6
---------------------	------	------

Неизвестно

Интерстициальная пневмония *

**Желудочно-кишечные
нарушения**

Очень часто

Рвота	60,6	33,6
-------	------	------

Диарея	33,9	14,8
--------	------	------

Боль в животе ^о	33,2	7,2
----------------------------	------	-----

Тошнота	71,1	39,3
---------	------	------

Стоматит ^р	36,1	12,3
-----------------------	------	------

Запор	25,3	5,0
-------	------	-----

Часто

Асцит	2,9	0,4
-------	-----	-----

Диспепсия	8,7	1,1
-----------	-----	-----

Эзофагит	1,8	0,7
----------	-----	-----

Неизвестно

Нейтропенический колит *

**Нарушения со стороны печени и
желчевыводящих путей**

Очень часто

Повышение уровня	24,5	18,8
------------------	------	------

трансаминаз ^q		
--------------------------	--	--

Гипербилирубинемия ^г	13,0	10,5
---------------------------------	------	------

Часто

Веноокклюзионная болезнь	2,9	1,1
--------------------------	-----	-----

печени ^{*s}		
----------------------	--	--

Гепатомегалия	2,5	0,7
---------------	-----	-----

Желтуха	2,2	1,1
---------	-----	-----

Нарушение функции печени ^t	2,5	1,4
---------------------------------------	-----	-----

Повышение уровня гамма-	1,8	0,7
-------------------------	-----	-----

глутамилтрансферазы		
---------------------	--	--

Нечасто

Печеночная недостаточность ^{*#}	0,4	0,4
--	-----	-----

Синдром Бадда — Киари [#]	0,4	0,4
------------------------------------	-----	-----

**Нарушения со стороны кожи
и подкожных тканей**

Очень часто

Сыпь ^u	19,9	5,8
-------------------	------	-----

Часто

Эритема ^v	9,4	2,2
----------------------	-----	-----

Зуд	5,4	0,4
-----	-----	-----

**Нарушения со стороны почек и
мочевыводящих путей**

Неизвестно

Геморрагический цистит *

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто

Пирексия ^w	82,7	52,3
Отек ^x	21,3	3,2
Повышенная утомляемость ^y	41,2	11,2
Озноб	67,9	17,3

Часто

Полиорганная недостаточность [*]	2,2	0,7
---	-----	-----

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто

Повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови	16,6	7,2
--	------	-----

Часто

Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	8,7	6,1
---	-----	-----

* Включая летальные исходы.

** Включая нежелательные лекарственные реакции с летальным исходом, зарегистрированные в ходе пострегистрационного применения.

*** Препарат Милотарг® при лечении рецидивирующего ОМЛ (9 мг/м²) (исследования 201/202/203).

Единичные случаи.

Сокращение: ПТ — предпочтительный термин.

- a. Инфекции включают сепсис и бактериемию (25,6 %), грибковую инфекцию (10,5 %), инфекцию нижних дыхательных путей (13,0 %), инфекцию верхних дыхательных путей (4,3 %), бактериальную инфекцию (3,6 %), вирусную инфекцию (24,2 %), инфекцию желудочно-кишечного тракта (3,3 %), кожную инфекцию (7,9 %) и прочие инфекции (19,5 %). В пострегистрационном периоде (категория частоты возникновения неизвестна) также сообщалось о грибковых инфекциях легких, включая микоз легких и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii*^{*}, а также о бактериальных инфекциях, включая инфекцию, вызванную бактериями рода *Stenotrophomonas*.
- b. Тромбоцитопения включает следующие зарегистрированные ПТ: снижение количества тромбоцитов и тромбоцитопения^{*}.
- c. Нейтропения включает следующие зарегистрированные ПТ: нейтропения, гранулоцитопения и снижение количества нейтрофилов.
- d. Анемия включает следующие зарегистрированные ПТ: анемия и снижение уровня гемоглобина.
- e. Лейкопения включает следующие зарегистрированные ПТ: лейкопения и снижение количества лейкоцитов.
- f. Панцитопения включает следующие зарегистрированные ПТ: панцитопения и недостаточность костного мозга.
- g. Лимфопения включает следующие зарегистрированные ПТ: лимфопения и снижение количества лимфоцитов.
- h. Инфузионная реакция включает следующие зарегистрированные ПТ: инфузионная реакция, крапивница, гиперчувствительность, бронхоспазм, гиперчувствительность к препарату и крапивница в месте введения[#].
- i. Гипергликемия включает следующие зарегистрированные ПТ: гипергликемия и повышение уровня глюкозы в крови[#].
- j. Тахикардия включает следующие зарегистрированные ПТ: тахикардия, синусовая тахикардия, увеличение частоты сердечных сокращений[#] и наджелудочковая тахикардия[#].
- k. Кровотечение включает кровоизлияние в центральную нервную систему (5,1 %), кровотечение в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта (21,3 %), кровотечение в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта (15,2 %), подкожное кровотечение (28,5 %), другое кровотечение (32,9 %) и носовое кровотечение (28,5 %).
- l. Артериальная гипотензия включает следующие зарегистрированные ПТ: артериальная гипотензия и понижение артериального давления.
- m. Артериальная гипертензия включает следующие зарегистрированные ПТ: артериальная гипертензия и повышение артериального давления.
- n. Одышка включает следующие зарегистрированные ПТ: одышка и одышка при физической нагрузке.
- o. Боль в животе включает следующие зарегистрированные ПТ: боль в животе, боль в нижних отделах живота, боль в верхних отделах живота, неприятные ощущения в животе и болезненность в области живота.
- p. Стоматит включает следующие зарегистрированные ПТ: воспаление слизистой оболочки, боль в ротоглотке, стоматит, язвенный стоматит, боль в ротовой полости, образование пузырей на слизистой оболочке рта, афтозный

стоматит, язвенный глоссит, глоссалгия, эритема слизистой оболочки рта, глоссит[#] и образование пузырей в ротоглотке[#].

- q. Повышение уровня трансаминаз включает следующие зарегистрированные ПТ: повышение уровня трансаминаз, гепатоцеллюлярное повреждение, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспаратаминотрансферазы и повышение уровня печеночных ферментов.
- r. Гипербилирубинемия включает следующие зарегистрированные ПТ: повышение уровня билирубина в крови и гипербилирубинемия.
- s. Веноокклюзионная болезнь печени включает следующие зарегистрированные ПТ: веноокклюзионная болезнь и веноокклюзионная болезнь печени^{**}.
- t. Нарушение функции печени включает следующие зарегистрированные ПТ: отклонение от нормы биохимических показателей функции печени и нарушение функции печени.
- u. Сыпь включает следующие зарегистрированные ПТ: сыпь, дерматит[#], аллергический дерматит[#], буллезный дерматит, контактный дерматит, эксфолиативный дерматит[#], медикаментозный дерматит, аллергический зуд[#] и эритематозная сыпь[#], макулезная сыпь[#], макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь, везикулезная сыпь[#].
- v. Эритема включает следующие зарегистрированные ПТ: эритема в месте введения катетера, эритема и эритема в месте инфузии[#].
- w. Пирексия включает следующие зарегистрированные ПТ: пирексия, повышение температуры тела и гипертермия.
- x. Отек включает следующие зарегистрированные ПТ: отек, отек лица, периферический отек, опухание лица, генерализованный отек и периорбитальный отек.
- y. Повышенная утомляемость включает следующие зарегистрированные ПТ: повышенная утомляемость, астения, летаргия и недомогание.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гепатотоксичность, включая ВОБ печени/ССО

В исследовании комбинированной терапии (N=131) были собраны данные о ВОБ печени и отклонениях в лабораторных показателях функции печени. По результатам исследований монотерапии получено дополнительное описание нежелательных гепатотоксических реакций.

В исследовании по изучению комбинированной терапии зарегистрированы случаи ВОБ у 6 пациентов (4,6 %) в ходе лечения или после него, из которых 2 случая (1,5 %) были с летальным исходом (см. таблицу 4). Пять (3,8 %) случаев ВОБ наблюдалось в течение 28 дней после применения любой дозы гемтузумаба озогамидина. Один случай ВОБ отмечался более чем через 28 дней после применения последней дозы гемтузумаба озогамидина; при этом 1 явление возникло спустя несколько дней после начала кондиционирующей схемы перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Медиана времени с момента применения последней дозы гемтузумаба озогамидина до начала ВОБ составило 9 дней (диапазон: 2–298 дней). ВОБ также зарегистрирована у 2 пациентов, получавших препарат Милотарг в качестве последующего лечения рецидива ОМЛ после лечения с применением химиотерапии в контрольной группе исследования комбинированной терапии. У обоих пациентов ВОБ развилась более чем через 28 дней после получения последней дозы гемтузумаба озогамидина. У одного пациента наблюдалась ВОБ через 25 дней после последующей ТГСК.

В ходе исследования монотерапии В1761031 случаев ВОБ зарегистрировано не было. Тем не менее, у 1 (2,0 %) пациента наблюдался летальный синдром повышенной проницаемости капилляров с симптомами, соответствующими ВОБ (асцит и гипербилирубинемия). Явления гепатотоксичности 3-й степени тяжести включали повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (4,0 %), повышение уровня аланинаминотрансферазы (2,0 %), повышение уровня аспаратаминотрансферазы (2,0 %), гипоальбуминемию (2,0 %) и

повышение уровня трансаминаз (2,0 %). Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано явлений гепатотоксичности 4-й или 5-й степени тяжести.

На основании анализа потенциальных факторов риска для взрослых пациентов, получавших монотерапию препаратом Милотарг без дробления дозы, у пациентов, которым была проведена ТГСК перед применением гемтузумаба озогамидина, вероятность развития ВОБ была в 2,6 раза выше (95 % ДИ: 1,448, 4,769), чем у пациентов, которым не была проведена ТГСК перед лечением гемтузумабом озогамидином; у пациентов, которым была проведена ТГСК после лечения гемтузумабом озогамидином, вероятность развития ВОБ была в 2,9 раза выше (95 % ДИ: 1,502, 5,636), чем у пациентов, которым не была проведена ТГСК после лечения гемтузумабом озогамидином; а у пациентов с нарушением функции печени средней/тяжелой степени на исходном уровне вероятность развития ВОБ была в 8,7 раза выше (95 % ДИ: 1,879, 39,862), чем у пациентов без нарушения функции печени средней/тяжелой степени на исходном уровне.

Необходимо проводить мониторинг пациентов для выявления гепатотоксичности в соответствии с рекомендациями в разделе 4.4. Для лечения признаков и симптомов гепатотоксичности может потребоваться временное или постоянное прекращение терапии препаратом Милотарг (см. раздел 4.2).

Миелосупрессия

В исследовании по изучению комбинированной терапии у пациентов с ранее не леченным *de novo* ОМЛ, получавших фракционированный режим гемтузумаба озогамидина в сочетании с химиотерапией, наблюдалось снижение количества лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов 3-й/4-й степени тяжести у 131 (100 %), 124 (96,1 %) и 131 (100 %) пациента, соответственно.

В ходе индукционной фазы исследования у 109 (83,2 %) и 99 (75,6 %) пациентов наблюдалось восстановление количества тромбоцитов до $50\,000/\text{мм}^3$ и $100\,000/\text{мм}^3$ соответственно. Медиана времени до восстановления количества тромбоцитов до $50\,000/\text{мм}^3$ и $100\,000/\text{мм}^3$ составляло 34 и 35 дней, соответственно. В ходе консолидирующей фазы 1 у 92 (94,8 %) и 71 (73,2 %) пациента наблюдалось восстановление количества тромбоцитов до $50\,000/\text{мм}^3$ и $100\,000/\text{мм}^3$ соответственно. Медиана времени до восстановления количества тромбоцитов до $50\,000/\text{мм}^3$ и $100\,000/\text{мм}^3$ составляло 32 и 35 дней соответственно. В ходе консолидирующей фазы 2 у 80 (97,6 %) и 70 (85,4 %) пациентов наблюдалось восстановление количества тромбоцитов до $50\,000/\text{мм}^3$ и $100\,000/\text{мм}^3$ соответственно. Медиана времени до восстановления количества тромбоцитов до $50\,000/\text{мм}^3$ и $100\,000/\text{мм}^3$ составляло 36,5 и 43 дня, соответственно.

Тромбоцитопения с количеством тромбоцитов $< 50\,000/\text{мм}^3$, продолжавшаяся в течение 45 дней после начала терапии у пациентов, ответивших на лечение (ПР и полная ремиссия с неполным восстановлением тромбоцитов (ПРТ)), наблюдалась у 22 пациентов (20,4 %). Количество пациентов с постоянной тромбоцитопенией было аналогичным в рамках разных курсов лечения (8 (7,4 %) пациентов в индукционной фазе, 8 (8,5 %) пациентов в консолидирующей фазе 1 и 10 (13,2 %) пациентов в консолидирующей фазе 2).

В ходе индукционной фазы у 121 (92,4 %) и 118 (90,1 %) пациентов было зарегистрировано восстановление количества нейтрофилов до АКН $500/\text{мм}^3$ и $1000/\text{мм}^3$ соответственно. Медиана времени до восстановления количества нейтрофилов до АКН $500/\text{мм}^3$ и $1000/\text{мм}^3$ составляло 25 дней. В рамках консолидирующей фазы 1 у 94 (96,9 %) пациентов наблюдалось восстановление количества нейтрофилов до $500/\text{мм}^3$, а у 91 (94 %)

пациента — до 1000/мм³. Медиана времени до восстановления количества нейтрофилов до АН 500/мм³ и 1000/мм³ составляло 21 и 25 дней соответственно. В рамках консолидирующей фазы 2 у 80 (97,6 %) пациентов наблюдалось восстановление количества нейтрофилов до 500/мм³, а у 79 (96,3 %) пациента — до 1000/мм³. Медиана времени до восстановления количества нейтрофилов до АН 500/мм³ и 1000/мм³ составляло 22 и 27 дней соответственно.

В рамках исследования по изучению комбинированной терапии у пациентов с *de novo* ОМЛ, получавших фракционированный режим гемтузумаба озогамидина в сочетании с химиотерапией, у 102 (77,9 %) пациентов наблюдались тяжелые инфекции (степень тяжести ≥ 3) любой причинной обусловленности. Связанный с лечением летальный исход из-за септического шока зарегистрирован у 1 пациента (0,8 %). Летальная тяжелая инфекция была зарегистрирована у 2 (1,53 %) пациентов в группе, получавшей препарат Милотарг и у 4 (2,92 %) пациентов в контрольной группе.

В исследовании по изучению комбинированной терапии были зарегистрированы случаи кровотечения/кровотечения любой степени тяжести и 3-й/4-й степени тяжести у 118 (90,1 %) и 27 (20,6 %) пациентов соответственно. Наиболее распространенными явлениями кровотечения/кровотечения 3-й степени тяжести были кровавая рвота (3,1 %), кровохарканье (3,1 %) и наличие крови в моче (2,3 %). Случаи кровотечения/кровотечения 4-й степени тяжести зарегистрированы у 4 пациентов (3,1 %) (кровотечение в желудочно-кишечном тракте, кровотечение и легочно-альвеолярное кровотечение (у 2 пациентов)). Случаи кровотечения/кровотечения с летальным исходом наблюдались у 3 пациентов (2,3 %) (церебральная, внутричерепная и субдуральная гематома).

В исследовании монотерапии В1761031 (N=50) инфекции 3-й или 4-й степени тяжести были зарегистрированы у 10 (20 %) пациентов. Наиболее часто ($\geq 5,0$ %) регистрируемыми видами инфекций 3-й или 4-й степени тяжести были сепсис и пневмония, отмечавшиеся у 3 (6,0 %) пациентов каждый. У шести (6) (12,0 %) пациентов были зарегистрированы инфекции 5-й степени тяжести (сепсис у 4 [8,0 %] пациентов, атипичная пневмония и пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19, у 1 [2,0 %] пациента каждая). Случаи кровотечения/кровотечения всех степеней тяжести были зарегистрированы у 16 (32,0 %) пациентов. Случаи кровотечения 3-й или 4-й степени тяжести были зарегистрированы у 2 (4,0 %) пациентов (желудочное кровотечение 3-й степени тяжести и травматическое внутричерепное кровоизлияние 4-й степени тяжести — у 1 пациента каждое). О случаях кровотечения/кровотечения с летальным исходом не сообщалось.

При лечении пациентов с тяжелой инфекцией, кровотечением/кровотечением или другими проявлениями миелосупрессии, включая тяжелую нейтропению или постоянную тромбоцитопению, может потребоваться временное или полное прекращение применения препарата Милотарг (см. разделы 4.2 и 4.4).

Иммуногенность

Как и при приеме всех других терапевтических белков, существует потенциал развития иммуногенности. В исследовании монотерапии В1761031 у 50 взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным CD33-положительным ОМЛ антитела к препарату (АТП) Милотарг оценивали с помощью метода электрохемилуминесценции (ECL). Для

пациентов, чьи образцы АТП были положительными, был разработан клеточный анализ для измерения нейтрализующих антител (NAb) против препарата Милотарг.

Частота АТП и NAb составила 6 (12,0%) и 1 (2,0%) соответственно. Присутствие АТП не оказывало статистически значимого или клинически значимого влияния на фармакокинетику общего антитела hP67.6 или конъюгированного калихеамицина. Ни у одного из пациентов не наблюдалось анафилаксии, гиперчувствительности или других клинических последствий, связанных с АТП. Не было никаких доказательств того, что присутствие АТП имело прямую связь с какими-либо потенциальными проблемами безопасности.

Обнаружение АТП существенно зависит от чувствительности и специфичности анализа. На наблюдаемую частоту возникновения положительных результатов анализов на антитела могут влиять несколько факторов, в том числе методика анализа, циркулирующая концентрация гемтузумаба озогамидина, обработка образцов, срок отбора образцов, сопутствующие лекарственные средства и основное заболевание. По этим причинам сравнение частоты возникновения антител к гемтузумабу озогамидину с частотой возникновения антител к другим препаратам может вводить в заблуждение.

Дети

Пациенты с ОМЛ, ранее не получавшие лечение

Безопасность и эффективность препарата Милотарг у детей и подростков младше 15 лет с ОМЛ, ранее не получавших лечение, не установлена (см. раздел 4.2).

В завершеном рандомизированном исследовании фазы 3 AAML0531 по применению гемтузумаба озогамидина в комбинации с интенсивной терапией первой линии у 1063 детей с впервые диагностированным заболеванием (93,7 % пациентов в возрасте < 18 лет) и молодых пациентов (6,3 %) с *de novo* ОМЛ в возрасте от 0 до 29 лет профиль безопасности был аналогичным профилю, наблюдавшемуся в других исследованиях применения гемтузумаба озогамидина в комбинации с интенсивной химиотерапией у взрослых пациентов с *de novo* ОМЛ. Однако оптимальная доза гемтузумаба озогамидина для детей не была установлена, так как в исследовании AAML0531 во время второго периода интенсификационной терапии после введения второй дозы гемтузумаба озогамидина в группе гемтузумаба озогамидина продолжительный период восстановления нейтрофилов (> 59 дней) отмечался у большей доли пациентов, чем в группе препарата сравнения (21,0 % в сравнении с 11,5 %); также отмечалась более высокая смертность в период ремиссии (5,5 % в сравнении с 2,8 %).

Рецидивирующий или рефрактерный ОМЛ

Безопасность и эффективность препарата Милотарг при применении у детей с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ не была установлена (см. разделы 4.1 и 4.2). Результаты оценки безопасности по данным систематического обзора публикаций об исследованиях препарата Милотарг у детей представлены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты оценки безопасности в рамках систематического обзора публикаций у детей с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ, получавших препарат Милотарг

Монотерапия							(последовательность 0002) Комбинированная терапия ^a					
	Терапия препаратом Милотарг с дроблением дозы ^b			Терапия препаратом Милотарг без дробления дозы ^b			Терапия препаратом Милотарг с дроблением дозы ^b			Терапия препаратом Милотарг без дробления дозы ^b		
	Количество исследований	Кол-во в исследовании (диапазон)	Частота ^c (%)	Количество исследований	Кол-во в исследовании (диапазон)	Частота ^c (%)	Количество исследований	Кол-во в исследовании (диапазон)	Частота ^c (%)	Количество исследований	Кол-во в исследовании (диапазон)	Частота ^c (%)
ВОВ	1	6	0	10	5, 30	6,8	2	3, 17	0	5	5, 84	4,4
ВОВ после ТГСК	Не зарегистрировано			5	4, 14	19, 1	2	3, 8	0	2	12, 28	14, 7
Смерть ^d	1	6	0	4	6, 29	10, 8	Не зарегистрировано			3	5, 45	6,5
Инфекция	5 исследований; кол-во пациентов в исследовании (диапазон): 12–30; 28,4 %						4 исследования; кол-во пациентов в исследовании (диапазон): 12–84; 42,2 %					
Миелосупрессия ^e	Почти у всех пациентов (> 90 %) во всех исследованиях была отмечена миелосупрессия.											

а. При применении препарата Милотарг в составе комбинированной терапии также применялся цитарабин, который изучался в 8 из 9 исследований.

б. При применении фракционированного режима препарат Милотарг вводили в дозе 3 мг/м² в дни 1, 4, 7. При применении нефракционированного режима препарат Милотарг вводили 2 раза в течение курса лечения с интервалом не менее 14 дней (общая доза составила от 1,8 мг/м² до 9 мг/м²).

в. Частота в разных исследованиях оценивалась с использованием значений, взвешенных по обратной дисперсии с фиксированными эффектами. Для преобразования долей использовался метод двойного арксинус-преобразования Фримана — Тьюки перед объединением исследований, а расчетный объединенный показатель частоты был обратно преобразован с использованием гармонического среднего размера выборки исследования.

г. В течение 30 дней после введения последней дозы препарата Милотарг.

е. При анализе медиана восстановления (определяемая как 20 × 10⁹/л или 50 × 10⁹/л для тромбоцитов и 0,5 × 10⁹/л для нейтрофилов) составляла от 42 до 48 дней для тромбоцитов и от 30 до 37 дней для нейтрофилов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Тел.: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

4.9. Передозировка

Случаев передозировки препаратом Милотарг в рамках клинического опыта применения не зарегистрировано. Введение одной дозы, превышающей 9 мг/м^2 , взрослым пациентам не исследовали. Медицинская помощь при передозировке препаратом Милотарг должна включать общую поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; другие моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами.

Код АТХ: L01FX02

Механизм действия

Гемтузумаб озогамицин представляет собой конъюгат моноклонального антитела и химического препарата (КАЛС/ADC), обладающий специфичностью к CD33. Гемтузумаб — это гуманизированное антитело иммуноглобулин класса G подтипа 4 (IgG4), специфично распознающее CD33 человека. Часть антитела специфично связывается с антигеном CD33, адгезивным белком, зависимым от сиаловой кислоты, расположенным на поверхности бластных клеток миелоидного лейкоза и незрелых нормальных клеток миеломоноцитарной линии, но не на нормальных кроветворных стволовых клетках. Малая молекула, N-ацетил-гамма-калехеамицин, является цитотоксичным полусинтетическим естественным продуктом. N-ацетил-гамма-калехеамицин ковалентно связывается с антителом посредством линкера AcBut (4-(4'-ацетилфенокси) бутановая кислота). Доклинические данные предполагают, что противоопухолевая активность гемтузумаба озогамицина проявляется благодаря связыванию ADC с опухолевыми клетками, экспрессирующими CD33, с последующей интернализацией комплекса ADC-CD33 и внутриклеточным высвобождением N-ацетил-гамма-калехеамицина диметилгидразида через гидролитическое расщепление линкера. Активация N-ацетил-гамма-калехеамицина диметилгидразида вызывает двухцепочечные разрывы ДНК с последующей индукцией остановки клеточного цикла и апоптотической гибелью клеток. Ожидается, что насыщение большого процента антигенных детерминант CD33 требуется для максимальной доставки калехеамицина к лейкозным бластным клеткам. В разных исследованиях почти максимальное периферическое насыщение CD33 наблюдалось после введения гемтузумаба озогамицина с уровнями дозы 2 мг/м^2 и выше.

Клиническая эффективность и безопасность

Применение при ОМЛ и неблагоприятном соотношении рисков по результатам цитогенетического анализа

При анализе подгрупп в исследовании ALFA-0701 добавление препарата Милотарг к стандартной комбинированной химиотерапии не повышало бессобытийную выживаемость (БСВ) в подгруппе пациентов с неблагоприятным цитогенетическим риском (отношение рисков (ОР) 1,11; 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,63, 1,95). Данные по БСВ и общей выживаемости (ОВ), проанализированные по группам цитогенетического риска и группам цитогенетического/молекулярного риска, представлены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7. Бессобытийная выживаемость по оценке исследователя по группам риска ОМЛ в исследовании ALFA-0701 (популяция mITT)

	Препарат Милотарг+ даунорубицин + цитарабин	даунорубицин + цитарабин
Цитогенетический риск (благоприятный/промежуточный), N	94	95
Количество событий, n (%)	44 (46.8)	68 (71.6)
Медиана БСВ в месяцах [95% ДИ] ^a	22.5 [15.5, НПО]	11.6 [8.3, 13.7]
Отношение рисков [95% ДИ] ^b	0.460 [0.313, 0.676]	
p-значение ^b	< 0.0001	
Цитогенетический риск (неблагоприятный), N	27	30
Количество событий, n (%)	23 (85.2)	26 (86.7)
Медиана БСВ в месяцах [95% ДИ] ^a	4.5 [1.1, 7.4]	2.8 [1.6, 8.7]
Отношение рисков [95% ДИ] ^b	1.111 [0.633, 1.949]	
p-значение ^b	0.7151	
ELN (благоприятный/промежуточный), N	86	91
Количество событий, n (%)	40 (46.5)	63 (69.2)
Медиана БСВ в месяцах [95% ДИ] ^a	22.5 [15.5, НПО]	12.2 [8.5, 14.3]
Отношение рисков [95% ДИ] ^b	0.485 [0.325, 0.724]	
p-значение ^b	0.0003	
ELN (высокий/неблагоприятный), N	37	36
Количество событий, n (%)	27 (73.0)	32 (88.9)
Медиана БСВ в месяцах [95% ДИ] ^a	7.4 [3.7, 14.3]	4.0 [1.7, 8.6]
Отношение рисков [95% ДИ] ^b	0.720 [0.430, 1.205]	
p-значение ^b	0.2091	

Дизайн исследования ALFA-0701 не предусматривал проспективной оценки пользы препарата Милотарг в подгруппах; результаты анализов представлены только в описательных целях.

На основании первичного определения БСВ: даты событий (неэффективность индукции, рецидив или смерть), определенные по оценке исследователя.

Выборка mITT включала всех рандомизированных пациентов, не отозвавших согласие на участие в исследовании до начала терапии, которых оценивали в соответствии первоначальной группой рандомизации.

Сокращения: ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ДИ — доверительный интервал; БСВ — бессобытийная выживаемость; ELN — Европейская сеть по изучению лейкозов; mITT — модифицированная популяция пациентов, которым назначена терапия; n — количество; N — количество; НПО — не поддается оценке.

^a Медиана оценивалась по методу Каплана — Мейера, а ДИ — на основании метода Брукмейера — Кроули с двойным логарифмическим преобразованием.

^b На основании модели пропорциональных рисков Кокса в сравнении с даунорубицином + цитарабином

^b 2-стороннее p-значение на основании логарифмического рангового критерия.

Таблица 8. Общая выживаемость по группам риска ОМЛ в исследовании ALFA-0701 (популяция mITT)

	Препарат Милотарг+ даунорубицин + цитарабин	даунорубицин + цитарабин
Цитогенетический риск (благоприятный/промежуточный), N	94	95
Количество летальных исходов, n (%)	51 (54.3)	57 (60.0)
Медиана ОВ в месяцах [95% ДИ] ^a	38.6 [24.4, НПО]	26.0 [18.9, 39.7]
Отношение рисков [95% ДИ] ^b	0.747 [0.511, 1.091]	
p-значение ^b	0.1288	
Цитогенетический риск (неблагоприятный), N	27	30
Количество летальных исходов, n (%)	24 (88.9)	24 (80.0)
Медиана ОВ в месяцах [95% ДИ] ^a	12.0 [4.2, 14.2]	13.5 [9.4, 27.3]
Отношение рисков [95% ДИ] ^b	1.553 [0.878, 2.748]	
p-значение ^b	0.1267	
ELN (благоприятный/промежуточный), N	86	91
Количество летальных исходов, n (%)	44 (51.2)	53 (58.2)
Медиана ОВ в месяцах [95% ДИ] ^a	45.6 [25.5, НПО]	26.9 [19.3, 46.5]
Отношение рисков [95% ДИ] ^b	0.730 [0.489, 1.089]	
p-значение ^b	0.1216	
ELN (высокий/неблагоприятный), N	37	36
Количество летальных исходов, n (%)	31 (83.8)	29 (80.6)
Медиана ОВ в месяцах [95% ДИ] ^a	13.2 [7.0, 18.5]	13.5 [10.8, 19.8]
Отношение рисков [95% ДИ] ^b	1.124 [0.677, 1.867]	
p-значение ^b	0.6487	

Дизайн исследования ALFA-0701 не предусматривал проспективной оценки пользы препарата Милотарг в подгруппах; результаты анализов представлены только в описательных целях.

Выборка mITT включала всех рандомизированных пациентов, не отозвавших согласие на участие в исследовании до начала терапии, которых оценивали в соответствии первоначальной группой рандомизации.

Сокращения: ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ДИ — доверительный интервал; ELN — Европейская сеть по изучению лейкозов; mITT — модифицированная популяция пациентов, которым назначена терапия; n — количество; N — количество; НПО — не поддается оценке; ОВ — общая выживаемость.

^a. Медиана оценивалась по методу Каплана — Мейера, а ДИ — на основании метода Брукмейера — Кроули с двойным логарифмическим преобразованием.

^b. На основании модели пропорциональных рисков Кокса в сравнении с даунорубицином + цитарабином

^b. 2-стороннее p-значение на основании логарифмического рангового критерия.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика (ФК) гемтузумаба озогамицина описывается путем измерения ФК характеристик антитела (hP67.6), а также концентрации конъюгированного и неконъюгированного производных калихеамицина.

Клинические фармакокинетические данные были собраны после режима дозирования препарата Милотарг в виде монотерапии (от 3 мг/м² до одного флакона по 5 мг в дни 1, 4, 7). Экспозиция, измеренная по среднему геометрическому AUC₃₃₆, и максимальная наблюдаемая концентрация (C_{max}) после многократных доз конъюгированного калихеамицина, неконъюгированного калихеамицина и общего количества антител hP67.6 составляли 461 500 пг·ч/мл и 11 740 пг/мл; 1639 пг·ч/мл и 58,76 пг/мл; 26 820 нг·ч/мл и 585,6 нг/мл, соответственно.

Распределение

В исследованиях *in vitro* связывание N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилгидразида с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 97 %. В исследованиях *in vitro* N-ацетил-гамма-калихеамицин диметилгидразид представляет собой субстрат Р-гликопротеина (Р-gp). По результатам популяционных фармакокинетических анализов общий объем распределения антитела hP67.6 (сумма V1 [13.0 л] и V2 [6.91 л]) составляет приблизительно 20 л.

Биотрансформация

Предполагается, что основной метаболический путь гемтузумаба озогамицина будет представлять собой гидролитическое высвобождение N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилгидразида. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что N-ацетил-гамма-калихеамицин диметилгидразид активно метаболизируется, преимущественно путем неферментативного расщепления дисульфидного фрагмента. Активность (цитотоксичность) полученных метаболитов, как ожидается, будет существенно ослаблена.

Элиминация

ФК гемтузумаба озогамицина была хорошо изучена с помощью двухкомпарментной модели с линейными и зависящими от времени компонентами клиренса. У 50 пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ после введения препарата Милотарг в режиме монотерапии (доза от 3 мг/м² до одного флакона по 5 мг в дни 1, 4, 7) клиренс общего антитела hP67.6 составил 0,288 л/ч, а конечный период полувыведения (t_{1/2}) оценивается в 96,6 ч.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Влияние других препаратов на гемтузумаб озогамицин

В исследованиях *in vitro* N-ацетил-гамма-калихеамицин диметилгидразид в основном метаболизируется путем неферментного расщепления. Следовательно, одновременное назначение препарата Милотарг с ингибиторами или индукторами ферментов цитохрома Р450 (СYP) или уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (УГТ), метаболизирующих лекарственные препараты, вряд ли способно повлиять на экспозицию N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилгидразида.

По результатам популяционных фармакокинетических анализов предполагается, что сочетание гемтузумаба озогамицина с гидроксимочевинной, даунорубицином (DNR) и цитарабином (Ara-C) не будет приводить к клинически значимым изменениям в ФК hP67.6 или неконъюгированного калихеамицина.

Влияние гемтузумаба озогамидина на другие препараты

Влияние на субстраты CYP

В исследованиях *in vitro* N-ацетил-гамма-калехеамицин диметилгидразид и гемтузумаб озогамидин обладали низким потенциалом к ингибированию активности CYP1A2, CYP2A6 (протестировано только с использованием гемтузумаба озогамидина), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4/5 в клинически значимых концентрациях. В исследованиях *in vitro* N-ацетил-гамма-калехеамицин диметилгидразид и гемтузумаб озогамидин обладали низким потенциалом к индуцированию активности CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 в клинически значимых концентрациях.

Влияние на субстраты UGT

В исследованиях *in vitro* N-ацетил-гамма-калехеамицин диметилгидразид обладал низким потенциалом к ингибированию активности UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7 в клинически значимых концентрациях.

Влияние на субстраты переносчиков лекарственных веществ

В исследованиях *in vitro* N-ацетил-гамма-калехеамицин диметилгидразид обладал низким потенциалом к ингибированию активности P-gp, белка резистентности рака молочной железы (BCRP), насоса выведения желчных солей (BSEP), белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP) 2, белков экстружии лекарственных препаратов и токсинов (MATE)1 и MATE2K, переносчиков органических анионов (OAT)1 и OAT3, переносчиков органических катионов (OCT)1 и OCT 2, полипептидов-переносчиков органических анионов (OATP)1B1 и OATP1B3 в клинически значимых концентрациях.

Влияние на Ara-C и даунорубицин

По результатам популяционных фармакокинетических анализов предполагается, что сочетание гемтузумаба озогамидина с даунорубицином и Ara-C не будет приводить к клинически значимым изменениям в ФК этих веществ.

Почечная недостаточность

Формальных ФК-исследований гемтузумаба озогамидина у пациентов с нарушением функции почек не проводилось.

По результатам популяционного фармакокинетического анализа у 406 пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина (CL_{cr}) 60–89 мл/мин) или средней (CL_{cr} 30–59 мл/мин) степени клиренс гемтузумаба озогамидина оказался аналогичным клиренсу у пациентов с нормальной функцией почек ($CL_{cr} \geq 90$ мл/мин). Фармакокинетика гемтузумаба озогамидина не изучалась у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

Печеночная недостаточность

Официальных ФК-исследований гемтузумаба озогамидина у пациентов с нарушением функции печени не проводилось.

По результатам популяционного фармакокинетического анализа не ожидается, что нарушение функции печени легкой степени, по определению рабочей группы по вопросам органной дисфункции Национального института онкологии (NCI ODWG), повлияет на клиренс гемтузумаба озогамидина (антитело hP67.6 и неконъюгированный калихеамидин). Анализ включал 405 пациентов в следующих категориях нарушения функции по NCI ODWG: легкая степень (B1 и B2), средняя степень (C) и нормальная функция печени (см. раздел 4.2).

Возраст, раса и пол

По результатам популяционного фармакокинетического анализа возраст, раса и пол не влияли в значительной мере на распределение препарата Милотарг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза
Декстран 40
Натрия хлорид
Натрия фосфат однозамещенный моногидрат
Натрия фосфат двузамещенный безводный

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

5 лет.

Восстановленный раствор (концентрат)

Химическая и физическая стабильность восстановленного раствора во флаконе подтверждена в течение 16 часов при температуре 2–8 °C или в течение 3 часов при комнатной температуре (ниже 30 °C). Защищать восстановленный раствор от воздействия света. Не замораживать восстановленный раствор.

С микробиологической точки зрения, если метод восстановления не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение восстановленного раствора лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.

Разведенный раствор

Химическая и физическая стабильность разведенного раствора во флаконе подтверждена в течение 18 часов при температуре 2–8 °С и в течение 6 часов при комнатной температуре (ниже 30 °С). Допустимое время при комнатной температуре (ниже 30 °С) включает время, необходимое для приготовления разведенного раствора, уравнивания, если необходимо, и введения пациенту. Защищать разведенный раствор от воздействия света. Не замораживать разведенный раствор.

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение разведенного раствора и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 18 часов при температуре 2–8 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2–8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат во флаконе из боросиликатного янтарного стекла (тип I), укупоренном бутиловой пробкой и обжимным колпачком со съёмной крышкой из алюминия.

1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Используют надлежащие асептические методы восстановления и разбавления раствора. Препарат Милотарг чувствителен к свету и должен быть защищен от ультрафиолетового излучения в ходе восстановления, разбавления и применения.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед введением

Приготовление концентрата (восстановленного раствора)

- Рассчитывают необходимую дозу (мг) препарата Милотарг.
- Перед восстановлением флакону дают нагреться до комнатной температуры (ниже 30 °С) в течение приблизительно 5 минут. Восстанавливают содержимое каждого флакона, содержащего 5 мг, с помощью 5 мл стерильной воды для инъекций для получения раствора для однократного применения, содержащего 1 мг/мл гемтузумаба озогамидина.
- Аккуратно покачать флакон вращательными движениями. Не встряхивать.

- Проводят проверку восстановленного раствора на наличие твердых частиц и изменение окраски. Восстановленный раствор представляет собой прозрачную или опалесцирующую от бесцветного до коричневатого-желтого цвета жидкость, практически свободную от посторонних частиц, и может содержать небольшие непрозрачные или полупрозрачные, аморфные или волокнистые частицы белого или почти белого цвета.
- Препарат Милотарг не содержит бактериостатических консервантов.
- Если восстановленный раствор не может быть использован немедленно, он может храниться в исходном флаконе до 16 часов в холодильнике (2-8 °C) или до 3 часов при комнатной температуре (ниже 30 °C). Защищать от воздействия света и не замораживать.

Приготовление раствора для инфузии

- Рассчитывают необходимый объем восстановленного раствора, который требуется для получения дозы в соответствии со значением площади поверхности тела пациента. Отбирают это количество из флакона с помощью шприца. Флакон с препаратом Милотарг содержит 5 мг лекарственного препарата без избытка. После восстановления согласно указаниям до концентрации 1 мг/мл, извлекаемый объем содержимого флакона составляет 4,5 мг (4,5 мл). Защищать от воздействия света. Утилизируют все неиспользованное количество восстановленного раствора, оставшееся во флаконе.
- Дозы необходимо смешивать до получения концентрации от 0,075 мг/мл до 0,234 мг/мл в соответствии со следующими указаниями.
 - Дозы менее 3,9 мг следует готовить для применения с помощью шприца. Восстановленный раствор препарата Милотарг добавляют в шприц с раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций до окончательной концентрации от 0,075 мг/мл до 0,234 мг/мл. Защищать от воздействия света.
 - Дозы, превышающие или равные 3,9 мг, разводят в шприце или пакете для внутривенного вливания в соответствующем объеме раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций до достижения окончательной концентрации от 0,075 мг/мл до 0,234 мг/мл. Защищать от воздействия света.
- Аккуратно переворачивают инфузионный контейнер для перемешивания разведенного раствора. Не встряхивать.
- После разведения раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций раствор препарата Милотарг следует использовать немедленно. Если разведенный раствор не может быть использован немедленно, он может храниться до 18 часов в холодильнике (2-8 °C) и до 6 часов при комнатной температуре (ниже 30 °C). Допустимое время при комнатной температуре (ниже 30 °C) включает время, необходимое для приготовления разведенного раствора, уравнивания, если необходимо, и введения пациенту. Максимальное время от приготовления разведенного раствора до введения не должно превышать 24 часов. Защищать от воздействия света и не замораживать.
- Рекомендуется иметь контейнеры для инфузии из поливинилхлорида (ПВХ) с добавлением ДЭГФ, этиленвинилацетата (ЭВА) или полиолефинов (полипропилена и/или полиэтилена).

Введение

- Требуется фильтрование разведенного раствора. При инфузии препарата Милотарг следует использовать встроенный фильтр из полиэфирсульфона (ПЭС) 0,2 мкм с низким связыванием белков.

- При введении дозы через шприц следует использовать системы для инфузий малого диаметра (микрокапиллярные) со встроенным фильтром из полиэфирсульфона (ПЭС) 0,2 мкм с низким связыванием белков.
- Во время инфузии пакет для внутривенного вливания или шприцы должны быть защищены от воздействия света с помощью светоизолирующего (включая ультрафиолетовое излучение) покрытия. Инфузионную систему нет необходимости защищать от воздействия света.
- Разведенный раствор вводят в течение 2 часов. Инфузия должна быть завершена до окончания допустимого 6-часового хранения разведенного раствора при комнатной температуре (ниже 30 °C).
- Рекомендуется использовать инфузионные системы, изготовленные из ПВХ (содержащие или не содержащие ДЭГФ), полиуретана или полиэтилена.

Препарат Милотарг не следует смешивать или вводить путем инфузии вместе с другими лекарственными препаратами.

Информацию о разбавлении, хранении и введении путем инфузии см. также в разделе 6.3.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями. Необходимо следовать процедурам утилизации токсичных отходов, применяемым к противоопухолевым лекарственным препаратам.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192, США

Тел.: +1 (212) 733-23-23

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Электронная почта: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, проспект Нурсултана Назарбаева, д. 100/4

Тел.: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Милотарг доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.