

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MYLOTARG 5 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 5 mg di gemtuzumab ozogamicin.

Dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.6), la soluzione concentrata contiene 1 mg/ml di gemtuzumab ozogamicin.

Gemtuzumab ozogamicin è un anticorpo farmaco coniugato (ADC) composto da un anticorpo monoclonale anti-CD33 (hP67.6; anticorpo di tipo immunoglobulina ricombinante umanizzata [Ig] G4 kappa prodotto da colture cellulari di mammifero in cellule NS0) legato in modo covalente all'agente citotossico N-acetil-gamma-calicheamicina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Tavoletta o polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MYLOTARG è indicato in combinazione a terapia con daunorubicina (DNR) e citarabina (AraC) per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 15 anni con leucemia mieloide acuta (LMA) CD33-positiva *de novo*, precedentemente non trattata, ad eccezione della leucemia promielocitica acuta (LPA) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

MYLOTARG deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'utilizzo di medicinali antineoplastici e in un ambiente in cui siano prontamente disponibili le apparecchiature per la rianimazione.

MYLOTARG deve essere utilizzato solo in pazienti eleggibili a ricevere chemioterapia intensiva di induzione.

1 ora prima della somministrazione si raccomanda la premedicazione con un corticosteroide, un antistaminico e acetaminofene (o paracetamolo), per aiutare a migliorare i sintomi correlati all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Devono essere presi adeguati provvedimenti per prevenire lo sviluppo di iperuricemia da lisi tumorale, come l'idratazione, la somministrazione di anti-iperuricemici o altri medicinali per il trattamento dell'iperuricemia (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Induzione

La dose raccomandata di MYLOTARG è di 3 mg/m²/dose (fino a un massimo di un flaconcino da 5 mg) infusa in un periodo di 2 ore nei Giorni 1, 4 e 7 in combinazione con DNR 60 mg/m²/die infuso per 30 minuti dal Giorno 1 al Giorno 3, e con AraC 200 mg/m²/die in infusione continua dal Giorno 1 al Giorno 7.

Se è richiesta una seconda induzione, MYLOTARG non deve essere somministrato durante la seconda terapia di induzione. Durante il secondo ciclo di induzione devono essere somministrati solo DNR e AraC, al seguente dosaggio raccomandato: DNR 35 mg/m²/die nei Giorni 1 e 2 e AraC 1 g/m² ogni 12 ore, dal Giorno 1 al Giorno 3.

Consolidamento

Per i pazienti che manifestano una remissione completa (CR) dopo l'induzione, definita come meno del 5% di blasti in un midollo normocellulare e una conta assoluta dei neutrofili (ANC) superiore a 1,0×10⁹ cellule/l e una conta piastrinica di 100×10⁹/l o più nel sangue periferico in assenza di trasfusione, sono raccomandati fino a 2 cicli di consolidamento con DNR per via endovenosa (60 mg/m² per 1 giorno [primo ciclo] o 2 giorni [secondo ciclo]) in associazione a AraC per via endovenosa (1 g/m² ogni 12 ore, infusa per 2 ore dal Giorno 1 al Giorno 4) e MYLOTARG per via endovenosa (3 mg/m²/dose infusa per 2 ore fino a una dose massima di un flaconcino da 5 mg il Giorno 1).

Tabella 1. Regimi di dosaggio per MYLOTARG in combinazione con chemioterapia

Ciclo di trattamento	MYLOTARG	daunorubicina	citarabina
Induzione ^a	3 mg/m ² /dose (fino a un massimo di un flaconcino da 5 mg) nei Giorni 1, 4 e 7	60 mg/m ² /die dal Giorno 1 al Giorno 3	200 mg/m ² /die dal Giorno 1 al Giorno 7
Seconda induzione (se necessaria)	MYLOTARG non deve essere somministrato durante la seconda induzione.	35 mg/m ² /die dal Giorno 1 al Giorno 2	1 g/m ² /ogni 12 ore dal Giorno 1 al Giorno 3
Ciclo di consolidamento 1 ^{a,b}	3 mg/m ² /dose (fino a un massimo di un flaconcino da 5 mg) il Giorno 1	60 mg/m ² /die il Giorno 1	1 g/m ² /ogni 12 ore dal Giorno 1 al Giorno 4
Ciclo di consolidamento 2 ^{a,b}	3 mg/m ² /dose (fino a un massimo di un flaconcino da 5 mg) il Giorno 1	60 mg/m ² /die dal Giorno 1 al Giorno 2	1 g/m ² /ogni 12 ore dal Giorno 1 al Giorno 4

^a. Consultare la Tabella 3 e la Tabella 4 per informazioni sulla modifica della dose.

^b. Per i pazienti che presentano una remissione completa (CR) dopo l'induzione.

Modifiche della dose e dello schema di somministrazione

Modifica dello schema di somministrazione per iperleucocitosi

Nei pazienti con LMA iperleucocitaria (conta leucocitaria $\geq 30.000/\text{mm}^3$), è raccomandata la citoriduzione o con leucaferesi, o con idrossiurea orale o AraC con o senza idrossiurea per ridurre la conta dei globuli bianchi periferici (WBC) 48 ore prima della somministrazione di MYLOTARG.

Se per la leucoriduzione viene utilizzata AraC con o senza idrossiurea in pazienti con LMA iperleucocitaria *de novo*, precedentemente non trattata e che ricevono MYLOTARG in terapia combinata, applicare il seguente schema di somministrazione modificato (Tabella 2):

Tabella 2. Modifica dello schema di somministrazione per il trattamento dell'iperleucocitosi con citarabina

Ciclo di trattamento	MYLOTARG	daunorubicina	citarabina	idrossiurea
Induzione ^a	3 mg/m ² /dose (fino a un massimo di un flaconcino da 5 mg) nei Giorni 3, 6 e 9	60 mg/m ² /die dal Giorno 3 al Giorno 5	200 mg/m ² /die dal Giorno 1 al Giorno 7	Giorno 1 (come da pratica medica standard)

Consultare la Tabella 1 per le raccomandazioni sulla dose per il ciclo di consolidamento.

^a. Consultare la Tabella 3 e la Tabella 4 per informazioni aggiuntive sulla modifica della dose.

Modifica della dose per reazioni avverse

La modifica della dose di MYLOTARG è raccomandata in base alla sicurezza e alla tollerabilità dei singoli soggetti (vedere paragrafo 4.4). La gestione di alcune reazioni avverse può richiedere sospensioni della somministrazione o interruzione permanente di MYLOTARG (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La Tabella 3 e Tabella 4 mostrano le linee guida di modifica della dose per tossicità ematologiche e non-ematologiche, rispettivamente.

Tabella 3. Modifiche della dose per tossicità ematologiche

Tossicità ematologiche	Modifiche della dose
Trombocitopenia persistente (Piastrine < 100.000/mm ³ alla data pianificata di inizio del ciclo di consolidamento)	<ul style="list-style-type: none"> • Posticipare l'inizio del ciclo di consolidamento. • Se la conta piastrinica recupera a $\geq 100.000/\text{mm}^3$ entro 14 giorni dalla data pianificata di inizio del ciclo di consolidamento: iniziare la terapia di consolidamento (vedere come descritto nella Tabella 1). • Se la conta piastrinica recupera a $< 100.000/\text{mm}^3$ e $\geq 50.000/\text{mm}^3$ entro 14 giorni dalla data pianificata di inizio del ciclo di consolidamento: MYLOTARG non deve essere reintrodotta e la terapia di consolidamento deve essere costituita solo da DNR e AraC. • Se il recupero della conta piastrinica rimane $< 50.000/\text{mm}^3$ per più di 14 giorni, la terapia di consolidamento deve essere rivalutata e deve essere eseguito un AM per rivalutare lo stato del paziente.
Neutropenia persistente	<ul style="list-style-type: none"> • Se la conta dei neutrofilici non recupera a $> 500/\text{mm}^3$ entro 14 giorni dalla data pianificata di inizio del ciclo di consolidamento (14 giorni dopo il recupero ematologico dal ciclo precedente), interrompere permanentemente MYLOTARG (non somministrare MYLOTARG nei cicli di consolidamento).

Abbreviazioni: LMA=leucemia mieloide acuta; AraC=citarabina; AM=aspirato midollare; DNR=daunorubicina.

Tabella 4. Modifiche della dose per tossicità non-ematologiche

Tossicità non-ematologiche	Modifiche della dose
VOD/SOS	Interrompere permanentemente MYLOTARG (vedere paragrafo 4.4).
Bilirubina totale $> 2 \times \text{ULN}$ e AST e/o ALT $> 2,5 \times \text{ULN}$	Posticipare la somministrazione di MYLOTARG fino al recupero della bilirubina totale a $\leq 2 \times \text{ULN}$ e di AST e ALT a $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ prima di ogni dose. Se il ritardo supera i 2 giorni tra le infusioni sequenziali, prendere in considerazione l'omissione della dose pianificata.
Reazioni da infusione	Interrompere l'infusione e iniziare un'appropriata gestione medica in base alla gravità dei sintomi. I pazienti devono essere monitorati fino a quando i segni e i sintomi non si risolvono completamente e l'infusione può riprendere. Prendere in considerazione l'interruzione permanente del trattamento per reazioni da infusione gravi o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.4).
Altre tossicità non-ematologiche gravi o pericolose per la vita	Rimandare il trattamento con MYLOTARG fino al recupero ad una gravità non superiore a lieve. Se il ritardo supera i 2 giorni tra le infusioni sequenziali, prendere in considerazione l'omissione della dose pianificata.

Abbreviazioni: ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; SOS = sindrome da ostruzione sinusoidale; ULN = limite superiore della norma; VOD = malattia veno-occlusiva.

Popolazioni speciali

Uso in pazienti con compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione epatica

definita da bilirubina totale $\leq 2 \times$ limite superiore della norma (ULN) e aspartato aminotransferasi (AST)/alanina aminotransferasi (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN. Posticipare la somministrazione di MYLOTARG fino al recupero della bilirubina totale a $\leq 2 \times$ ULN e AST e ALT a $\leq 2,5 \times$ ULN prima di ogni dose (vedere Tabella 4, paragrafi 4.4 e 5.2).

Usa in pazienti con compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. MYLOTARG non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale grave. MYLOTARG non va incontro a clearance renale, la farmacocinetica nei pazienti con compromissione renale grave non è nota (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di MYLOTARG nei bambini di età inferiore a 15 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

MYLOTARG è per uso endovenoso e deve essere ricostituito e diluito prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6). Quando ricostituito ad una concentrazione di 1 mg/ml, il contenuto estraibile di un flaconcino è 4,5 mg (4,5 ml). La soluzione ricostituita e diluita deve essere somministrata per via endovenosa per infusione in un periodo di 2 ore sotto stretto monitoraggio clinico, compresi i parametri di frequenza cardiaca, pressione sanguigna e temperatura. MYLOTARG non deve essere somministrato come push o bolo endovenoso (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Epatotossicità, inclusa malattia epatica veno-occlusiva /sindrome da ostruzione sinusoidale (VOD/SOS)

Epatotossicità, inclusa insufficienza epatica pericolosa per la vita e talvolta fatale e VOD/SOS sono state riportate in pazienti trattati con MYLOTARG (vedere paragrafo 4.8).

Sulla base di un'analisi dei potenziali fattori di rischio, pazienti adulti che hanno ricevuto MYLOTARG in monoterapia, prima o dopo un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), e pazienti con compromissione epatica moderata o grave presentano un aumentato rischio di sviluppare VOD (vedere paragrafo 4.8).

A causa del rischio di VOD/SOS, i segni e i sintomi di VOD/SOS devono essere strettamente monitorati; questi possono includere innalzamenti di ALT, AST, bilirubina totale e fosfatasi alcalina, che devono essere monitorati prima di ogni dose di MYLOTARG, epatomegalia (che può essere dolorosa), rapido aumento di peso e ascite. Il solo monitoraggio della bilirubina totale può non identificare tutti i pazienti a rischio di VOD/SOS. Per i pazienti che sviluppano anomalie dei parametri della funzionalità epatica, i valori epatici e i segni e sintomi clinici di epatotossicità devono essere monitorati più strettamente. Per i pazienti che procedono al HSCT, i parametri della funzionalità epatica devono essere monitorati strettamente durante il periodo post-HSCT, a seconda dei casi. Non è stata individuata alcuna relazione definitiva tra VOD e il tempo intercorso tra il HSCT e le dosi più alte di MYLOTARG in monoterapia; tuttavia, lo studio ALFA-0701 ha raccomandato un intervallo di 2 mesi tra l'ultima dose di MYLOTARG e il HSCT.

La gestione di segni o sintomi di tossicità epatica può richiedere la sospensione della dose o l'interruzione permanente della somministrazione di MYLOTARG (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti che manifestano VOD/SOS, MYLOTARG deve essere interrotto definitivamente e i pazienti devono essere curati secondo la pratica medica standard.

Reazioni da infusione (compresa anafilassi)

Negli studi clinici sono state riportate reazioni da infusione, inclusa l'anafilassi (vedere paragrafo 4.8). Nel periodo post-marketing sono state segnalate reazioni da infusione fatali. Segni e sintomi di reazioni da infusione possono includere febbre e brividi, e meno frequentemente ipotensione, tachicardia e sintomi respiratori che possono verificarsi durante le prime 24 ore dopo la somministrazione. L'infusione di MYLOTARG deve essere eseguita sotto stretto monitoraggio clinico, compresi i parametri di frequenza cardiaca, pressione sanguigna e temperatura. La premedicazione con corticosteroidi, antistaminici e acetaminofene (o paracetamolo) è raccomandata 1 ora prima della somministrazione di MYLOTARG (vedere paragrafo 4.2). L'infusione deve essere interrotta immediatamente nei pazienti che sviluppano evidenza di reazioni gravi, in particolare dispnea, broncospasmo o ipotensione clinicamente significativa. I pazienti devono essere monitorati fino a quando i segni e i sintomi non si risolvono completamente. Deve essere presa seriamente in considerazione l'interruzione permanente del trattamento per i pazienti che sviluppano segni o sintomi di anafilassi, inclusi sintomi respiratori gravi o ipotensione clinicamente significativa (vedere paragrafo 4.2).

Mielosoppressione

Negli studi clinici sono state riportate neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febbrile, linfopenia e pancitopenia, alcune delle quali pericolose per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.8). Le complicazioni associate a neutropenia e trombocitopenia possono includere rispettivamente infezioni ed episodi di sanguinamento/emorragici. Sono state segnalate infezioni ed episodi di sanguinamento/emorragici, alcuni dei quali pericolosi per la vita o fatali.

I valori dell'emocromo completo devono essere monitorati prima di ogni dose di MYLOTARG. Durante il trattamento i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione, sanguinamento/emorragia o altri effetti di mielosoppressione. Durante e dopo il trattamento devono essere impiegati test di routine clinici e di laboratorio.

La gestione di pazienti con infezioni gravi, sanguinamento/emorragie o altri effetti di mielosoppressione, tra cui neutropenia grave o trombocitopenia persistente, può richiedere il posticipo della somministrazione o l'interruzione permanente di MYLOTARG (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

Negli studi clinici è stata riportata TLS (vedere paragrafo 4.8). Esiti fatali di TLS complicati da insufficienza renale acuta sono stati riportati nel periodo post-marketing. Nei pazienti con LMA iperleucocitaria deve essere presa in considerazione la leucoriduzione con idrossiurea o leucaferesi per

ridurre la conta leucocitaria periferica a meno di 30.000/mm³ prima della somministrazione di MYLOTARG per ridurre il rischio di indurre TLS (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di TLS e curati secondo la pratica medica standard. Devono essere adottate misure appropriate per prevenire lo sviluppo di iperuricemia da lisi tumorale, come l'idratazione, la somministrazione di anti-iperuricemici (ad es., allopurinolo) o altri agenti per il trattamento dell'iperuricemia (ad es., rasburicase).

LMA con rischio citogenetico avverso

L'efficacia di MYLOTARG è stata stabilita nei pazienti con LMA con rischio citogenetico favorevole e intermedio, con incertezza rispetto all'entità degli effetti nei pazienti con citogenetica sfavorevole (vedere paragrafo 5.1). Per i pazienti trattati con MYLOTARG in combinazione con daunorubicina e citarabina per LMA *de novo* di nuova diagnosi, una volta disponibili i risultati dei test citogenetici si deve valutare se il potenziale beneficio di proseguire il trattamento con MYLOTARG superi i rischi per il singolo paziente (vedere paragrafo 5.1).

Contracezione

Alle donne in età fertile o ai partner di donne in età fertile deve essere raccomandato di utilizzare 2 metodi di contraccezione efficace durante il trattamento con MYLOTARG per almeno 7 mesi (donne) o 4 mesi (uomini) dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale può essere ulteriormente preparato per la somministrazione con soluzioni contenenti sodio (vedere paragrafi 4.2 e 6.6) e questo deve essere tenuto in considerazione relativamente alla quantità totale di sodio da tutte le fonti che verranno somministrate al paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi clinici di interazione farmacologica con MYLOTARG. Vedere paragrafo 5.2 per i dati disponibili da studi *in vitro*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

Informare le donne in età fertile di evitare la gravidanza durante il trattamento con MYLOTARG.

Alle donne in età fertile o ai partner di donne in età fertile deve essere raccomandato di utilizzare 2 metodi di contraccezione efficace durante il trattamento con MYLOTARG per almeno 7 mesi (donne) o 4 mesi (uomini) dopo l'ultima dose.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di gemtuzumab ozogamicin in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

MYLOTARG non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre non superi i potenziali rischi per il feto. Le donne in gravidanza, o le pazienti che iniziano una gravidanza durante il trattamento con gemtuzumab ozogamicin, o i pazienti in trattamento di sesso maschile che sono partner di donne in gravidanza, devono essere informati dei possibili rischi per il feto.

Allattamento al seno

Non ci sono informazioni sulla presenza di gemtuzumab ozogamicin o dei suoi metaboliti nel latte umano, riguardo gli effetti sul bambino allattato con latte materno o gli effetti sulla produzione di latte. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati con latte materno, le donne non devono allattare con latte materno durante il trattamento con MYLOTARG e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Non sono disponibili informazioni relative alla fertilità nei pazienti. Sulla base di risultati preclinici, la fertilità maschile e femminile può essere compromessa dal trattamento con gemtuzumab ozogamicin (vedere paragrafo 5.3). Gli uomini e le donne devono richiedere un'adeguata assistenza medica per la conservazione della fertilità prima del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MYLOTARG altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che possono avvertire stanchezza, capogiri e cefalea durante il trattamento con MYLOTARG (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, si raccomanda cautela nella guida e nell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di MYLOTARG si basa sui dati di pazienti con leucemia mieloide acuta provenienti dallo studio ALFA-0701 con terapia in combinazione, da studi in monoterapia e dall'esperienza post-marketing. Nello studio con terapia in combinazione sono stati raccolti dati sulla sicurezza costituiti da eventi avversi selezionati emersi dal trattamento (TEAE) ritenuti più importanti per la comprensione del profilo di sicurezza di MYLOTARG, che consistevano in emorragie di qualsiasi grado, VOD di qualsiasi grado e infezioni gravi. È stato deciso che tutti questi TEAE erano reazioni avverse correlate al farmaco. A causa di questa limitata raccolta di dati, i dati di laboratorio dello studio con terapia in combinazione sono presentati nella Tabella 5. Le informazioni sulle reazioni avverse al farmaco derivanti da studi in monoterapia e dall'esperienza post-marketing sono presentati nella Tabella 6 al fine di fornire una completa caratterizzazione delle reazioni avverse.

Nello studio ALFA-0701 con terapia in combinazione, le reazioni avverse gravi clinicamente rilevanti sono state epatotossicità, inclusi VOD/SOS (3,8%), emorragia (9,9%), infezione grave (41,2%) e sindrome da lisi tumorale (1,5%). Negli studi in monoterapia, le reazioni avverse gravi clinicamente rilevanti hanno incluso anche reazioni da infusione (2,5%), trombocitopenia (21,7%) e neutropenia (34,3%).

Le reazioni avverse più comuni (> 30%) nello studio con terapia in combinazione sono state emorragia e infezione. Negli studi in monoterapia le reazioni avverse più comuni (> 30%) hanno incluso ipertensione, nausea, infezione, brividi, emorragia, vomito, trombocitopenia, stanchezza, cefalea, stomatite, diarrea, dolore addominale e neutropenia.

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 1\%$) che hanno portato alla interruzione permanente nello studio con terapia in combinazione sono state trombocitopenia, VOD, emorragia e infezione. Le reazioni avverse più frequenti ($\geq 1\%$) che hanno portato alla interruzione permanente negli studi in monoterapia sono state infezione, emorragia, insufficienza multi-organo e VOD.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per categoria di frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5. Reazioni avverse selezionate in pazienti che hanno ricevuto MYLOTARG nello studio con terapia in combinazione (ALFA-0701)**

Classificazione per sistemi e organi Frequenza Termine preferito	MYLOTARG + daunorubicina + citarabina (N=131)		daunorubicina + citarabina (N=137)	
	Tutti i gradi %	Grado 3/4 %	Tutti i gradi %	Grado 3/4 %
Infezioni ed infestazioni				
<i>Molto comune</i>				
Infezione* ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Patologie vascolari				
<i>Molto comune</i>				
Emorragia* ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Patologie epatobiliari				
<i>Comune</i>				
Malattia epatica veno-occlusiva* ^c	4,6	2,3	1,5	1,5
Esami diagnostici***				
<i>Molto comune</i>				
Emoglobina diminuita	100	86,2	100	89,7
Piastrine diminuite	100	100	100	100
Globuli bianchi diminuiti	100	100	99,3	99,3
Conta (assoluta) dei linfociti diminuita	98,5	90,7	97,8	89,6
Neutrofili diminuiti	97,7	96,1	98,5	97,0
Iperglicemia	92,0	19,2	91,1	17,8
Aspartato aminotransferasi (AST) aumentata	89,2	14,0	73,9	9,0
Tempo di protrombina aumentato	84,8	3,3	89,1	0
Tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato	80,0	6,4	57,5	5,5
Fosfatasi alcalina aumentata	79,7	13,3	68,9	5,3
Alanina aminotransferasi (ALT) aumentata	78,3	10,9	81,3	15,7
Bilirubina ematica aumentata	51,6	7,1	50,8	3,8
Iperuricemia	32,5	2,6	28,5	0

Abbreviazioni: N = numero di pazienti; TP=Termine Preferito

*Compreso esito fatale.

**In questo studio su LMA di nuova diagnosi sono stati raccolti solo selezionati dati di sicurezza.

***La frequenza è basata sui valori di laboratorio (grado come da NCI-CTCAE v4.03).

^a Infezione include sepsi e batteriemia (53,4%), infezione fungina (15,3%), infezione delle vie aeree inferiori (5,3%), infezione batterica (9,2%), infezione gastrointestinale (8,4%), infezione cutanea (2,3%) e altre infezioni (28,4%).

^b Emorragia comprende emorragia del sistema nervoso centrale (3,1%), emorragia del tratto gastrointestinale superiore (33,6%), emorragia del tratto gastrointestinale inferiore (17,6%), emorragia sottocutanea (60,3%), altra emorragia (64,9%) ed epistassi (62,6%).

^c Malattia epatica veno-occlusiva comprende i seguenti TP riportati: malattia veno-occlusiva e malattia epatica veno-occlusiva*.

Tabella 6. Reazioni avverse in pazienti che hanno ricevuto MYLOTARG negli studi in monoterapia* e nel periodo post-marketing**

Classificazione per sistemi e organi	Tutti i gradi	Grado 3/4
<i>Frequenza</i>	<i>%</i>	<i>%</i>
Termine preferito		
Infezioni ed infestazioni		
<i>Molto comune</i>		
Infezione ^a	68,2	32,8
Patologie del sistema emolinfopoietico		
<i>Molto comune</i>		
Neutropenia febbrile	19,1	11,6
Trombocitopenia ^b	48,4	48,0
Neutropenia ^c	30,3	29,2
Anemia ^d	27,1	24,2
Leucopenia ^c	26,7	26,7
<i>Comune</i>		
Pancitopenia ^f	5,0	4,3
Linfopenia ^g	3,6	3,2
Disturbi del sistema immunitario		
<i>Comune</i>		
Reazione da infusione ^h	7,6	3,6
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
<i>Molto comune</i>		
Iperglicemia ⁱ	11,2	6,9
Appetito ridotto	27,1	6,1
<i>Comune</i>		
Sindrome da lisi tumorale ^{**}	2,5	1,8
Patologie del sistema nervoso		
<i>Molto comune</i>		
Cefalea	38,3	12,3
Patologie cardiache		
<i>Molto comune</i>		
Tachicardia ^j	13,0	4,3
Patologie vascolari		
<i>Molto comune</i>		
Emorragia ^{*k}	67,1	23,8
Ipotensione ^l	20,2	14,8
Iperensione ^m	17,3	10,5
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
<i>Molto comune</i>		
Dispnea ⁿ	27,4	12,6
<i>Non nota</i>		
Polmonite interstiziale [*]		
Patologie gastrointestinali		
<i>Molto comune</i>		
Vomito	60,6	33,6
Diarrea	33,9	14,8
Dolore addominale ^o	33,2	7,2
Nausea	71,1	39,3
Stomatite ^p	36,1	12,3
Stipsi	25,3	5,0
<i>Comune</i>		
Ascite	2,9	0,4
Dispepsia	8,7	1,1
Esofagite	1,8	0,7
<i>Non nota</i>		
Colite neutropenica [*]		
Patologie epatobiliari		
<i>Molto comune</i>		
Transaminasi aumentate ^q	24,5	18,8
Iperbilirubinemia ^r	13,0	10,5

Classificazione per sistemi e organi	Tutti i gradi	Grado 3/4
Frequenza	%	%
Termine preferito		
<i>Comune</i>		
Malattia epatica veno-occlusiva *s	2,9	1,1
Epatomegalia	2,5	0,7
Ittero	2,2	1,1
Funzione epatica anormale ^t	2,5	1,4
Gamma-glutamilttransferasi aumentata	1,8	0,7
<i>Non comune</i>		
Insufficienza epatica**	0,4	0,4
Sindrome di Budd-Chiari [#]	0,4	0,4
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
<i>Molto comune</i>		
Eruzione cutanea ^u	19,9	5,8
<i>Comune</i>		
Eritema ^v	9,4	2,2
Prurito	5,4	0,4
Patologie renali e urinarie		
<i>Non nota</i>		
Cistite emorragica*		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
<i>Molto comune</i>		
Piressia ^w	82,7	52,3
Edema ^x	21,3	3,2
Affaticamento ^y	41,2	11,2
Brividi	67,9	17,3
<i>Comune</i>		
Insufficienza multi-organo*	2,2	1,8
Esami diagnostici		
<i>Molto comune</i>		
Latticodeidrogenasi ematica aumentata	16,6	7,2
<i>Comune</i>		
Fosfatasi alcalina ematica aumentata	8,7	6,1

*Compreso esito fatale.

**Comprese reazioni avverse fatali in situazioni post-marketing.

***MYLOTARG nel trattamento di LMA recidivante (9 mg/m²).

[#]Casi singoli.

Abbreviazione: TP = termine preferito.

^a Infezione include sepsi e batteriemia (25,6%), infezione fungina (10,5%), infezione delle prime vie respiratorie (13,0%), infezione delle vie respiratorie superiori (4,3%), infezione batterica (3,6%), infezione virale (24,2%), infezione gastrointestinale (3,3%), infezione cutanea (7,9%) e altre infezioni (19,5%). Sono state inoltre riportate le infezioni polmonari fungine post-marketing (categoria di frequenza non nota), tra cui micosi polmonare e polmonite da *Pneumocystis jirovecii** e infezioni batteriche inclusa l'infezione da *Stenotrophomonas*.

^b Trombocitopenia comprende i seguenti TP riportati: conta delle piastrine diminuita e trombocitopenia*.

^c Neutropenia comprende i seguenti TP riportati: neutropenia, granulocitopenia e conta dei neutrofili diminuita.

^d Anemia comprende i seguenti TP riportati: anemia ed emoglobina diminuita.

^e Leucopenia comprende i seguenti TP riportati: leucopenia e conta dei leucociti diminuita.

^f Pancitopenia comprende i seguenti TP riportati: pancitopenia e insufficienza midollare.

^g Linfopenia comprende i seguenti TP riportati: linfopenia e conta linfocitaria diminuita.

^h Reazione correlata a infusione comprende i seguenti TP riportati: reazione correlata a infusione, orticaria, ipersensibilità, broncospasmo, ipersensibilità a farmaci e orticaria in sede di iniezione[#].

ⁱ Iperglicemia comprende i seguenti TP riportati: iperglicemia e glucosio ematico aumentato[#].

^j Tachicardia comprende i seguenti TP riportati: tachicardia, tachicardia sinusale, frequenza cardiaca aumentata[#] e tachicardia sopraventricolare[#].

^k Emorragie comprendono emorragia del sistema nervoso centrale (5,1%), emorragia del tratto gastrointestinale superiore (21,3%), emorragia del tratto gastrointestinale inferiore (15,2%), emorragia sottocutanea (28,5%), altra emorragia (32,9%) ed epistassi (28,5%)

^l Ipotensione comprende i seguenti TP riportati: ipotensione e pressione arteriosa ridotta.

^m Iperensione comprende i seguenti TP riportati: ipertensione e pressione arteriosa aumentata.

ⁿ Dispnea comprende i seguenti TP riportati: dispnea e dispnea da sforzo.

^o Dolore addominale comprende i seguenti TP riportati: dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, fastidio addominale e dolorabilità addominale.

^p Stomatite comprende i seguenti TP riportati: infiammazione della mucosa, dolore orofaringeo, stomatite, ulcerazioni

- della bocca, dolore orale, eruzione vescicolare della mucosa orale, stomatite aftosa, ulcerazione della lingua, glossodinia, eritema della mucosa orale, glossite[#] e vescicole orofaringee[#].
- ^q Transaminasi aumentate comprendono i seguenti TP riportati: transaminasi aumentate, lesioni epatocellulari, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata ed enzima epatico aumentato.
- ^r Iperbilirubinemia comprende i seguenti TP riportati: bilirubina ematica aumentata e iperbilirubinemia.
- ^s Malattia epatica veno-occlusiva comprende i seguenti TP riportati: malattia veno-occlusiva e malattia epatica veno-occlusiva^{*#}.
- ^t Funzione epatica anormale comprende i seguenti TP riportati: prova di funzionalità epatica anormale e funzione epatica anormale.
- ^u Eruzione cutanea comprende i seguenti TP riportati: eruzione cutanea, dermatite[#], dermatite allergica[#], dermatite bollosa, dermatite da contatto, dermatite esfoliativa[#], eruzione da farmaci, prurito allergico[#] ed esantema eritematoso[#], esantema maculare[#], eruzione maculo-papulosa, esantema papulare, esantema pruriginoso, esantema vescicolare[#].
- ^v Eritema comprende i seguenti TP riportati: eritema in sede di catetere, eritema ed eritema in sede di infusione[#].
- ^w Piressia comprende i seguenti TP riportati: piressia, temperatura corporea aumentata e ipertermia.
- ^x Edema comprende i seguenti TP riportati: edema, edema facciale, edema periferico, tumefazione del viso, edema generalizzato ed edema periorbitale.
- ^y Affaticamento comprende i seguenti TP riportati: affaticamento, astenia, letargia e malessere.

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Epatotossicità, incluse VOD/SOS epatiche

Nello studio con terapia in combinazione sono state raccolte le anomalie di laboratorio epatiche e VOD. Una ulteriore caratterizzazione delle reazioni avverse di epatotossicità è fornita dagli studi in monoterapia.

Nello studio con terapia in combinazione (N=131), VOD è stata riportata in 6 (4,6%) pazienti durante o dopo il trattamento, 2 (1,5%) di queste reazioni sono risultate fatali (vedere Tabella 5). Cinque (3,8%) di queste reazioni VOD si sono verificate entro 28 giorni da qualsiasi dose di gemtuzumab ozogamicin. Un evento VOD si è verificato più di 28 giorni dall'ultima dose di gemtuzumab ozogamicin; 1 di questi eventi si è verificato pochi giorni dopo aver iniziato un regime di condizionamento al HSCT. Il tempo mediano dall'ultima dose di gemtuzumab ozogamicin all'insorgenza di VOD è stato di 9 giorni (intervallo: 2-298 giorni). VOD è stata riportata anche in 2 pazienti che hanno ricevuto MYLOTARG come terapia di follow-up in seguito a recidiva di LMA dopo trattamento chemioterapico nel braccio di controllo dello studio con terapia in combinazione. Entrambi questi pazienti hanno manifestato VOD più di 28 giorni dopo l'ultima dose di gemtuzumab ozogamicin. Uno di questi pazienti ha manifestato VOD 25 giorni dopo il successivo HSCT.

Sulla base di un'analisi dei potenziali fattori di rischio nei pazienti adulti che hanno ricevuto MYLOTARG come monoterapia, i pazienti che hanno ricevuto un HSCT prima dell'esposizione a gemtuzumab ozogamicin avevano una probabilità 2,6 volte superiore (IC al 95%: 1,448; 4,769) di sviluppare VOD rispetto ai pazienti senza HSCT prima del trattamento con gemtuzumab ozogamicin; i pazienti che erano stati sottoposti a un HSCT in seguito al trattamento con gemtuzumab ozogamicin avevano una probabilità 2,9 superiore (IC al 95%: 1,502; 5,636) di sviluppare VOD rispetto ai pazienti senza HSCT dopo il trattamento con gemtuzumab ozogamicin; e i pazienti con compromissione epatica moderata/severa al basale avevano una probabilità 8,7 volte superiore (IC al 95%: 1,879; 39,862) di sviluppare VOD rispetto ai pazienti senza compromissione epatica moderata/grave al basale.

I pazienti devono essere monitorati per epatotossicità come raccomandato nel paragrafo 4.4. La gestione di segni o sintomi di tossicità epatica può richiedere la sospensione della dose o l'interruzione permanente della somministrazione di MYLOTARG (vedere paragrafo 4.2).

Mielosoppressione

Nello studio con terapia in combinazione in pazienti con LMA *de novo*, precedentemente non trattata, che hanno ricevuto dosi frazionate di gemtuzumab ozogamicin in combinazione con chemioterapia, sono stati osservati diminuzioni di Grado 3/4 di leucociti, neutrofili e piastrine in 131 (100%), 124 (96,1%) e 131 (100%) pazienti, rispettivamente.

Durante la fase di induzione, 109 (83,2%) e 99 (75,6%) pazienti hanno avuto un recupero piastrinico a una conta pari a 50.000/mm³ e 100.000/mm³, rispettivamente. I tempi mediani per il recupero piastrinico a una conta pari a 50.000/mm³ e 100.000/mm³ sono stati di 34 e 35 giorni, rispettivamente. Durante la fase di consolidamento 1, 92 (94,8%) e 71 (73,2%) pazienti hanno avuto un recupero piastrinico a conte pari a 50.000/mm³ e 100.000/mm³, rispettivamente. I tempi mediani per il recupero piastrinico a una conta pari a 50.000/mm³ e 100.000/mm³ sono stati di 32 e 35 giorni, rispettivamente. Durante la fase di consolidamento 2, 80 (97,6%) e 70 (85,4%) pazienti hanno avuto un recupero piastrinico a una conta pari a 50.000/mm³ e 100.000/mm³, rispettivamente. I tempi mediani per il recupero piastrinico a una conta pari a 50.000/mm³ e 100.000/mm³ sono stati di 36,5 e 43 giorni, rispettivamente.

Trombocitopenia con conta piastrinica < 50.000/mm³ che persiste 45 giorni dopo l'inizio della terapia per i pazienti che rispondono (CR e recupero piastrinico incompleto [CRp]) si è manifestata in 22 (20,4%) pazienti. Il numero di pazienti con trombocitopenia persistente è rimasto simile nei vari cicli di trattamento (8 [7,4%] pazienti nella fase di induzione e 8 [8,5%] pazienti nella fase di consolidamento 1 e 10 [13,2%] pazienti nella fase di consolidamento 2).

Durante la fase di induzione, 121 (92,4%) e 118 (90,1%) pazienti hanno avuto un recupero neutrofilico documentato ad ANC pari a 500/mm³ e 1.000/mm³, rispettivamente. I tempi mediani per il recupero neutrofilico ad ANC pari a 500/mm³ e 1.000/mm³ sono stati di 25 giorni. Nella fase di consolidamento 1 della terapia, 94 (96,9%) pazienti hanno raggiunto un recupero neutrofilico a valori pari a 500/mm³ e 91 (94%) pazienti sono tornati a un valore pari a 1.000/mm³. I tempi mediani per il recupero neutrofilico ad ANC pari a 500/mm³ e 1.000/mm³ sono stati di 21 e 25 giorni, rispettivamente. Nella fase di consolidamento 2 della terapia, 80 (97,6%) pazienti hanno mostrato un recupero neutrofilico a valori pari a 500/mm³ e 79 (96,3%) pazienti sono tornati a valori pari a 1.000/mm³. I tempi mediani per il recupero neutrofilico ad ANC pari a 500/mm³ e 1.000/mm³ sono stati di 22 e 27 giorni, rispettivamente.

Nello studio con terapia in combinazione, in pazienti con LMA *de novo* trattata con dosi frazionate di gemtuzumab ozogamicin in combinazione con chemioterapia (N=131), 102 (77,9%) pazienti hanno manifestato infezioni gravi (Grado ≥ 3) per tutte le cause. Un decesso correlato al trattamento a causa di shock settico è stato riportato in 1 (0,8%) paziente. Infezioni fatali gravi sono state riportate in 2 (1,53%) pazienti nel braccio MYLOTARG e 4 (2,92%) pazienti nel braccio di controllo.

Nello studio con terapia in combinazione (N=131), reazioni di sanguinamento/emorragiche di tutti i gradi e di Grado 3/4 sono state riportate rispettivamente in 118 (90,1%) e 27 (20,6%) pazienti. Le reazioni di sanguinamento/emorragiche di Grado 3 più frequenti sono state ematemesi (3,1%), emottisi (3,1%) ed ematuria (2,3%). Reazioni di sanguinamento/emorragia di Grado 4 sono state riportate in 4 (3,1%) pazienti (emorragia gastrointestinale, emorragia ed emorragia alveolare polmonare [2 pazienti]). Reazioni di sanguinamento/emorragiche fatali sono state riportate in 3 (2,3%) pazienti (ematoma cerebrale, ematoma intracranico ed ematoma subdurale).

La gestione di pazienti con gravi infezioni, sanguinamento/emorragie o altri effetti di mielosoppressione, tra cui neutropenia grave o trombocitopenia persistente, può richiedere il rinvio della dose o l'interruzione permanente di MYLOTARG (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Immunogenicità

Come con tutte le proteine terapeutiche, esiste una potenziale immunogenicità.

Negli studi clinici con MYLOTARG in pazienti con LMA recidivante o refrattaria, l'immunogenicità di MYLOTARG è stata valutata utilizzando 2 saggi immunoenzimatici (ELISA).

I pazienti negli studi di fase 2 non hanno sviluppato anticorpi antifarmaco (ADA) e solo 2 pazienti in uno studio di fase 1 hanno sviluppato anticorpi contro il complesso calicheamicina-linker, 1 dei quali aveva concentrazioni plasmatiche di hP67.6 ridotte. Complessivamente, il tasso di incidenza dello sviluppo di ADA dopo il trattamento con MYLOTARG è stato < 1% tra i 4 studi clinici con dati su

ADA. Non è possibile trarre conclusioni definitive tra la presenza di anticorpi e il potenziale impatto sull'efficacia e la sicurezza a causa del numero limitato di pazienti con ADA positivi.

Il rilevamento degli ADA dipende in gran parte dalla sensibilità e specificità del saggio. L'incidenza della positività dell'anticorpo in un saggio può essere influenzata da diversi fattori, tra cui la metodologia del saggio, le concentrazioni di gemtuzumab ozogamicin circolante, la manipolazione del campione, i tempi di raccolta del campione, i trattamenti concomitanti e la patologia di base. Per queste ragioni, il confronto tra l'incidenza degli anticorpi anti-gemtuzumab ozogamicin e l'incidenza di anticorpi verso altri prodotti può essere fuorviante.

Popolazione pediatrica

LMA precedentemente non trattata

La sicurezza e l'efficacia di MYLOTARG nei bambini e negli adolescenti con LMA precedentemente non trattata di età inferiore ai 15 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

Nello studio di fase 3 pediatrico randomizzato completato AAML0531 (vedere paragrafo 5.1) con gemtuzumab ozogamicin in combinazione con terapia intensiva di prima linea in 1.063 bambini di nuova diagnosi (93,7% dei pazienti di età <18 anni) e giovani adulti (6,3% dei pazienti) con LMA *de novo* di età compresa tra 0 e 29 anni, il profilo di sicurezza era simile a quello osservato negli altri studi con gemtuzumab ozogamicin in combinazione a chemioterapia intensiva in pazienti adulti con LMA *de novo*. Tuttavia, la dose ottimale di gemtuzumab ozogamicin per i pazienti pediatrici non è stata stabilita, poiché nello studio AAML0531 durante il secondo periodo di intensificazione dopo la seconda dose di gemtuzumab ozogamicin, una proporzione maggiore di pazienti nel braccio gemtuzumab ozogamicin ha manifestato un tempo di recupero dei neutrofili prolungato (> 59 giorni) rispetto al braccio di confronto (21,0% verso 11,5%) e un numero maggiore di pazienti è deceduto durante la remissione (5,5% verso 2,8%).

LMA recidivante o refrattaria

La sicurezza e l'efficacia di MYLOTARG in pazienti pediatrici con LMA recidivante o refrattaria non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.1 e 4.2).

I risultati di sicurezza osservati in una revisione sistematica della letteratura sugli studi in cui è stato valutato MYLOTARG in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1) sono presentati nella Tabella 7.

Tabella 7. Risultati di sicurezza da una revisione sistematica della letteratura in pazienti pediatrici con LMA recidivante o refrattaria che hanno ricevuto MYLOTARG

	Monoterapia						Terapia combinata ^a					
	MYLOTARG frazionato ^b			MYLOTARG non-frazionato ^b			MYLOTARG frazionato ^b			MYLOTARG non-frazionato ^b		
	Numero di studi	N. per studio (intervallo)	Frequenza ^c (%)	Numero di studi	N. per studio (intervallo)	Frequenza (%)	Numero di studi	N. per studio (intervallo)	Frequenza (%)	Numero di studi	N. per studio (intervallo)	Frequenza (%)
VOD	1	6	0	10	5; 30	6,8	2	3; 17	0	5	5; 84	4,4
VOD post HSCT	Non riportati			5	4; 14	19,1	2	3; 8	0	2	12; 28	14,7
Decesso^d	1	6	0	4	6; 29	10,8	Non riportati			3	5; 45	6,5
Infezione	5 studi; N. per studio (intervallo) 12-30; 28,4%						4 studi; N. per studio (intervallo) 12-84; 42,2%					
Mielosoppressione^e	Quasi tutti i pazienti (> 90%) hanno manifestato mielosoppressione in tutti gli studi											

a: Quando MYLOTARG è stato somministrato in combinazione, in 8 studi su 9 la citarabina faceva parte della terapia combinata studiata.

b: Il dosaggio frazionato si riferisce a una dose di MYLOTARG di 3 mg/m² nei giorni 1, 4, 7. Il dosaggio non-frazionato si riferisce alla somministrazione di MYLOTARG (dose totale compresa tra 1,8 mg/m² e 9 mg/m²) 2 volte durante un ciclo ad almeno 14 giorni di distanza.

c: Le frequenze tra gli studi sono state stimate mediante la ponderazione della varianza inversa con effetti fissi. Le proporzioni sono state trasformate con la trasformazione angolare mediante arcoseno di Freeman-Tukey prima della combinazione degli studi e la frequenza combinata stimata è stata ritrasformata utilizzando la media armonica delle

dimensioni dei campioni degli studi.
d: Entro 30 giorni dall'ultima dose di MYLOTARG.
e: Laddove analizzato, il recupero mediano (definito come $20 \times 10^9/l$ o $50 \times 10^9/l$ per le piastrine e $0,5 \times 10^9/l$ per i neutrofil) variava da 42 a 48 giorni per le piastrine e da 30 a 37 giorni per i neutrofil.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con MYLOTARG nell'esperienza clinica. Non sono state testate dosi singole superiori a 9 mg/m^2 negli adulti. Il trattamento del sovradosaggio da MYLOTARG deve consistere in misure generali di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC05

Meccanismo d'azione

Gemtuzumab ozogamicin è un ADC anti-CD33. Gemtuzumab è un anticorpo umanizzato di tipo immunoglobulina di classe G sottotipo 4 (IgG4) che riconosce specificamente il CD33 umano. La porzione di anticorpo si lega specificamente all'antigene CD33, una proteina di adesione acido sialico-dipendente che si trova sulla superficie dei blasti leucemici mieloidi e delle cellule immature normali della linea mielomonocitico, ma non su cellule staminali ematopoietiche normali. La piccola molecola, N-acetil-gamma-calicheamicina, è un prodotto naturale semisintetico citotossico. N-acetil-gamma-calicheamicina è legato covalentemente all'anticorpo attraverso un linker AcBut (acido 4-(4-acetilfenossi) butanoico). Dati preclinici suggeriscono che l'attività antitumorale di gemtuzumab ozogamicin sia dovuta al legame dell'ADC con le cellule cancerose che esprimono il CD33, seguito dall'internalizzazione del complesso ADC-CD33 e dal rilascio intracellulare di N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide tramite scissione idrolitica del linker. L'attivazione di N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide determina rotture nel DNA a doppio filamento, inducendo successivamente l'arresto del ciclo cellulare e la morte cellulare per apoptosi.

Si presume che sia necessaria la saturazione di un'alta percentuale di siti antigenici CD33 per massimizzare l'introduzione della calicheamicina nei blasti leucemici. Diversi studi come agente singolo hanno misurato la saturazione del CD33 post-somministrazione di MYLOTARG in pazienti con LMA recidivante e refrattaria. In tutti gli studi è stata osservata una saturazione del CD33 periferica vicina al massimale dopo la somministrazione di MYLOTARG a tutti i livelli di dose da 2 mg/m^2 e superiori, suggerendo che una dose bassa di gemtuzumab ozogamicin è sufficiente per legare tutti i siti CD33 disponibili.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio ALFA-0701 su pazienti precedentemente non trattati con LMA de novo

L'efficacia e la sicurezza di MYLOTARG sono state valutate in uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in aperto, che ha confrontato l'aggiunta di MYLOTARG a un regime chemioterapico standard di induzione con daunorubicina e citarabina (DA) rispetto a DA da solo. I pazienti eleggibili avevano un'età compresa tra 50 e 70 anni con LMA *de novo* precedentemente non trattata (studio

ALFA-0701). I pazienti con leucemia promielocitica acuta (LPA, LMA3) e i pazienti con LMA derivante da sindrome mielodisplastica (SMD) o con LMA secondaria sono stati esclusi dallo studio.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da eventi (EFS). Gli endpoint secondari includevano i tassi di CR e CRp, la sopravvivenza libera da recidive (RFS), la sopravvivenza globale (OS) e la sicurezza della combinazione di DA con o senza MYLOTARG.

In totale, in questo studio sono stati randomizzati 271 pazienti, di cui 135 al trattamento di induzione con 3+7 DA più dosi frazionate di $3 \text{ mg/m}^2 \times 3$ di MYLOTARG e 136 a 3+7 DA da solo (vedere paragrafo 4.2). È stato consentito un secondo ciclo di terapia di induzione con DA, ma senza MYLOTARG, indipendentemente dal braccio di randomizzazione. I pazienti di entrambi i bracci che non avevano ricevuto il secondo ciclo di induzione e non avevano ottenuto una CR dopo l'induzione potevano ricevere un ciclo di salvataggio composto da idarubicina, AraC e fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF).

I pazienti con CR o CRp hanno ricevuto una terapia di consolidamento con 2 cicli di trattamento di DNR e AraC con o senza MYLOTARG in base alla loro randomizzazione iniziale. I pazienti che hanno raggiunto la remissione erano eleggibili anche per il trapianto allogenico. È stato raccomandato un intervallo di almeno 2 mesi tra l'ultima dose di MYLOTARG e il trapianto.

Complessivamente, l'età mediana dei pazienti era di 62 anni (intervallo da 50 a 70 anni) e la maggior parte dei pazienti (87,8%) aveva un performance status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) compreso tra 0 e 1 al basale. Le caratteristiche al basale sono state bilanciate tra i bracci di trattamento, ad eccezione del genere poiché è stato arruolato un numero maggiore di pazienti di sesso maschile nel braccio MYLOTARG (54,8%) rispetto al braccio DA da solo (44,1%).

Complessivamente, il 59,0% e il 65,3% dei pazienti avevano una malattia a rischio favorevole/intermedio documentata, rispettivamente secondo le classificazioni del rischio del 2010 del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e di European LeukaemiaNet (ELN).

L'espressione del CD33 sui blasti di LMA mediante citometria a flusso con risultati armonizzati fra i laboratori locali è stata determinata in 194/271 (71,6%) pazienti complessivamente. Pochi pazienti (13,7%) avevano una bassa espressione di CD33 (meno del 30% dei blasti).

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario di dimostrare che MYLOTARG, aggiunto in dosi frazionate ($3 \text{ mg/m}^2 \times 3$) alla chemioterapia di induzione standard per pazienti con LMA *de novo* precedentemente non trattata, ha determinato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante dell'EFS. L'EFS mediana è stata di 17,3 mesi (IC al 95%: 13,4; 30,0) nel braccio MYLOTARG rispetto a 9,5 mesi (IC al 95%: 8,1; 12,0) nel braccio DA da solo; hazard ratio (HR) 0,562 (IC al 95%: 0,415; 0,762); $p = 0,0002$ mediante test log-rank. I dati di efficacia dello studio ALFA-0701 sono riassunti nella Tabella 8 e la curva di Kaplan-Meier per l'EFS è mostrata in Figura 1.

Tabella 8. Risultati dell'efficacia nello studio ALFA-0701 (popolazione mITT)

	MYLOTARG + daunorubicina + citarabina	daunorubicina + citarabina
Sopravvivenza libera da eventi (secondo lo sperimentatore)	N=135	N=136
Numero di eventi, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
EFS mediana in mesi [IC al 95%] ^a	17,3 [13,4; 30,0]	9,5 [8,1; 12,0]
EFS Probabilità a 2 anni [IC al 95%] ^b	42,1 [32,9; 51,0]	18,2 [11,1; 26,7]
EFS Probabilità a 3 anni [IC al 95%] ^b	39,8 [30,2; 49,3]	13,6 [5,8; 24,8]
Hazard ratio [IC al 95%] ^c	0,562 [0,415; 0,762]	
Valore p ^d	0,0002	
Sopravvivenza libera da recidive (secondo lo sperimentatore)	N=110	N=100
Numero di eventi, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
RFS mediana in mesi [IC al 95%] ^a	28,0 [16,3; NS]	11,4 [10,0; 14,4]
Hazard ratio [IC al 95%] ^c	0,526 [0,362; 0,764]	
Valore p ^d	0,0006	
Sopravvivenza globale	N=135	N=136
Numero di decessi, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
OS mediana in mesi [IC al 95%] ^a	27,5 [21,4; 45,6]	21,8 [15,5; 27,4]
Hazard ratio [IC al 95%] ^c	0,807 [0,596; 1,093]	
Valore p ^d	0,1646	
Tasso di risposta (secondo lo sperimentatore)	N=135	N=136
Risposta globale % [IC al 95%] ^e	81,5 [73,89; 87,64]	73,5 [65,28; 80,72]
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Differenza di rischio [IC al 95%] ^f	7,95[-3,79; 19,85]	
Valore p ^g	0,1457	

Basato sulla definizione primaria di EFS: date degli eventi (fallimento dell'induzione, recidiva o decesso) determinate dalla valutazione dello sperimentatore.

La popolazione mITT includeva tutti i pazienti che erano stati randomizzati, a meno che non avessero ritirato il consenso prima dell'inizio del trattamento e non fossero stati analizzati in base al braccio di randomizzazione iniziale. Abbreviazioni: CR = remissione completa; CRp = remissione completa con recupero piastrinico incompleto; IC = intervallo di confidenza; EFS = sopravvivenza libera da eventi; mITT = intent-to-treat modificato; n = numero; N = numero; NS = non stimabile; OS = sopravvivenza globale; RFS = sopravvivenza libera da recidive.

^a. Mediana stimata dal metodo Kaplan-Meier; IC basato sul metodo Brookmeyer-Crowley con trasformazione log-log.

^b. Stimato dalla curva di Kaplan-Meier. Probabilità (%) calcolata con il metodo del limite di prodotto; IC calcolato dalla trasformazione log-log della probabilità di sopravvivenza utilizzando un'approssimazione normale e la formula di Greenwood.

^c. Basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox vs. daunorubicina + citarabina.

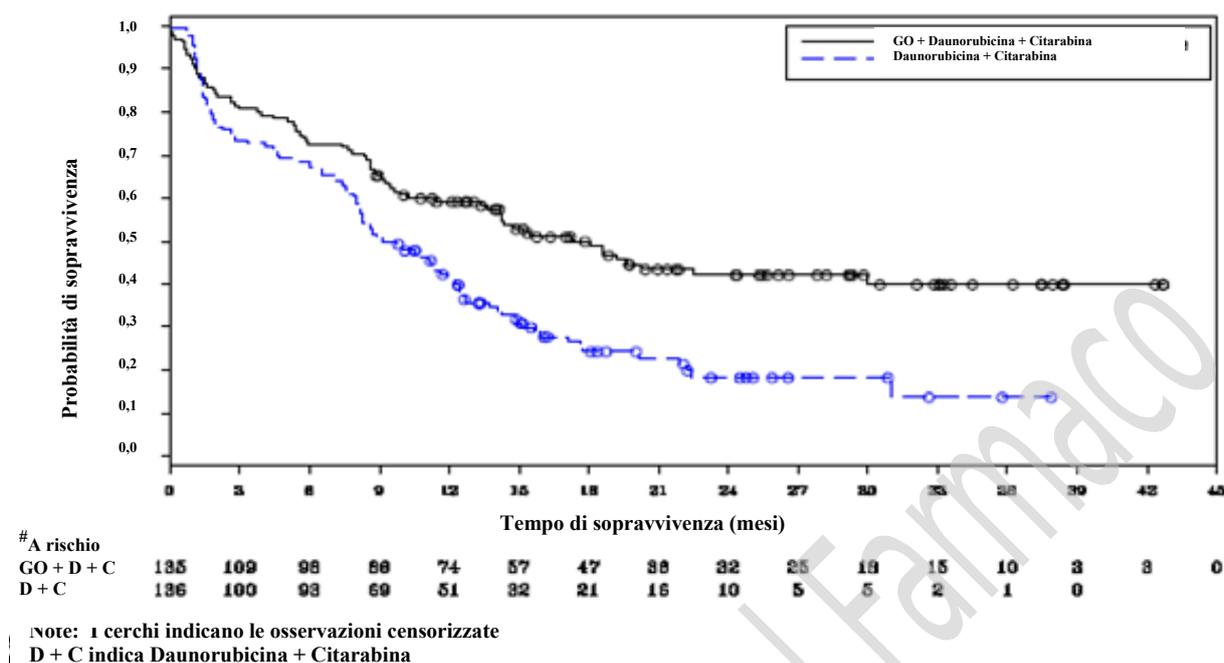
^d. Valore p a 2 code dal test log-rank.

^e. Risposta definita come CR + CRp.

^f. Differenza della risposta globale; IC basato sul metodo Santner e Snell.

^g. Basato sul test esatto di Fisher.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da eventi sulla base della valutazione dello sperimentatore nello studio ALFA-0701 (popolazione mITT)



Abbreviazioni: C = citarabina; D = daunorubicina; GO = gemtuzumab ozogamicin; mITT = intent-to-treat modificato.

Uso in LMA con rischio citogenetico avverso

Nelle analisi per sottogruppi dello studio ALFA-0701, l'aggiunta di MYLOTARG alla combinazione chemioterapica standard non ha migliorato l'EFS nel sottogruppo di pazienti con rischio citogenetico avverso (HR 1,11; IC al 95%: 0,63; 1,95). L'EFS e la OS analizzate in base alla classificazione del rischio citogenetico e alla classificazione del rischio citogenetico/molecolare sono presentate nelle Tabella 9 e Tabella 10 che seguono.

Tabella 9. Sopravvivenza libera da eventi valutata dallo sperimentatore in base alle classificazioni del rischio di LMA nello studio ALFA-0701 (popolazione mITT)

	MYLOTARG + daunorubicina + citarabina	daunorubicina + citarabina
Citogenetica (favorevole/intermedio), N	94	95
Numero di eventi, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
EFS mediana in mesi [IC al 95%] ^a	22,5 [15,5; NS]	11,6 [8,3; 13,7]
Hazard ratio [IC al 95%] ^b	0,460 [0,313; 0,676]	
Valore p ^c	< 0,0001	
Citogenetica (sfavorevole), N	27	30
Numero di eventi, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
EFS mediana in mesi [IC al 95%] ^a	4,5 [1,1; 7,4]	2,8 [1,6; 8,7]
Hazard ratio [IC al 95%] ^b	1,111 [0,633; 1,949]	
Valore p ^c	0,7151	
ELN (favorevole/intermedio), N	86	91
Numero di eventi, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
EFS mediana in mesi [IC al 95%] ^a	22,5 [15,5; NS]	12,2 [8,5; 14,3]
Hazard ratio [IC al 95%] ^b	0,485 [0,325; 0,724]	
Valore p ^c	0,0003	

	MYLOTARG + daunorubicina + citarabina	daunorubicina + citarabina
ELN (scarso/avverso), N	37	36
Numero di eventi, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
EFS mediana in mesi [IC al 95%] ^a	7,4 [3,7; 14,3]	4,0 [1,7; 8,6]
Hazard ratio [IC al 95%] ^b	0,720 [0,430; 1,205]	
Valore p ^c	0,2091	

Lo studio ALFA-0701 non era stato concepito per valutare prospetticamente il beneficio di MYLOTARG nei sottogruppi; le analisi vengono presentate solo per scopi descrittivi.

Basato sulla definizione primaria di EFS: date degli eventi (fallimento dell'induzione, recidiva o decesso) determinate dalla valutazione dello sperimentatore.

La popolazione mITT includeva tutti i pazienti che erano stati randomizzati, a meno che non avessero ritirato il consenso prima dell'inizio del trattamento e non fossero stati analizzati in base al braccio di randomizzazione iniziale.

Abbreviazioni: LMA=leucemia mieloide acuta; IC=intervallo di confidenza; EFS=sopravvivenza libera da eventi;

ELN=European LeukaemiaNet; mITT=intent-to-treat modificato; n=numero; N=numero; NS=non stimabile.

a. Mediana stimata dal metodo Kaplan-Meier; IC basato sul metodo Brookmeyer-Crowley con trasformazione log-log.

b. Basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox vs. daunorubicina + citarabina.

c. Valore p a 2 code dal test log-rank.

Tabella 10. Sopravvivenza globale in base alle classificazioni del rischio di LMA nello studio ALFA-0701 (popolazione mITT)

	MYLOTARG + daunorubicina + citarabina	daunorubicina + citarabina
Citogenetica (favorevole/intermedio), N	94	95
Numero di decessi, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
OS mediana in mesi [IC al 95%] ^a	38,6 [24,4; NE]	26,0 [18,9; 39,7]
Hazard ratio [IC al 95%] ^b	0,747 [0,511; 1,091]	
Valore p ^c	0,1288	
Citogenetica (sfavorevole), N	27	30
Numero di decessi, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
OS mediana in mesi [IC al 95%] ^a	12,0 [4,2; 14,2]	13,5 [9,4; 27,3]
Hazard ratio [IC al 95%] ^b	1,553 [0,878; 2,748]	
Valore p ^c	0,1267	
ELN (favorevole/intermedio), N	86	91
Numero di decessi, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
OS mediana in mesi [IC al 95%] ^a	45,6 [25,5; NE]	26,9 [19,3; 46,5]
Hazard ratio [IC al 95%] ^b	0,730 [0,489; 1,089]	
Valore p ^c	0,1216	
ELN (scarso/avverso), N	37	36
Numero di decessi, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
OS mediana in mesi [IC al 95%] ^a	13,2 [7,0; 18,5]	13,5 [10,8; 19,8]
Hazard ratio [IC al 95%] ^b	1,124 [0,677; 1,867]	
Valore p ^c	0,6487	

Lo studio ALFA-0701 non era stato concepito per valutare prospetticamente il beneficio di MYLOTARG nei sottogruppi; le analisi vengono presentate solo per scopi descrittivi.

La popolazione mITT includeva tutti i pazienti che erano stati randomizzati, a meno che non avessero ritirato il consenso prima dell'inizio del trattamento e non fossero stati analizzati in base al braccio di randomizzazione iniziale.

Abbreviazioni: LMA=leucemia mieloide acuta; IC=intervallo di confidenza; ELN=European LeukaemiaNet;

mITT=intent-to-treat modificato; n=numero; N=numero; NS=non stimabile; OS=Sopravvivenza Globale.

d. Mediana stimata dal metodo Kaplan-Meier; IC basato sul metodo Brookmeyer-Crowley con trasformazione log-log.

e. Basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox vs. daunorubicina + citarabina.

f. Valore p a 2 code dal test log-rank.

Popolazione pediatrica

LMA precedentemente non trattata

In uno studio randomizzato (COG AAML0531) che ha valutato la chemioterapia standard da sola o in combinazione con MYLOTARG in 1.063 bambini di nuova diagnosi con LMA (93,7% dei pazienti di età < 18 anni) e giovani adulti (6,3% dei pazienti), l'età media era di 8,9 anni (intervallo: 0-29 anni); i pazienti con LMA *de novo* sono stati assegnati in modo casuale a una chemioterapia standard di 5 cicli da sola o alla stessa chemioterapia con l'aggiunta di 2 dosi di MYLOTARG (3 mg/m²/dose) somministrate una volta nel ciclo 1 di induzione e una volta nel ciclo 2 di intensificazione. Lo studio ha mostrato che l'aggiunta di MYLOTARG alla chemioterapia intensiva ha migliorato l'EFS (3 anni: 50,6% verso 44,0%; HR 0,838; IC al 95%: 0,706; 0,995; p = 0,0431) nella LMA *de novo* per un ridotto rischio di recidiva, con un trend di una OS più lunga nel braccio MYLOTARG che non era statisticamente significativa (3 anni: 72,4% verso 67,6%; HR 0,904; IC al 95%: 0,721; 1,133; p = 0,3799). Tuttavia, è stato anche riscontrato un aumento della tossicità (morte tossica post-remissione) in pazienti con LMA a basso rischio, che è stato attribuito alla neutropenia prolungata verificatasi dopo aver ricevuto gemtuzumab ozogamicin durante il ciclo 2 di intensificazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Complessivamente, 29 (5,5%) pazienti del braccio MYLOTARG e 15 (2,8%) pazienti del braccio di confronto sono deceduti durante la remissione. Pertanto, la dose ottimale di gemtuzumab ozogamicin per i pazienti pediatrici non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

LMA recidivante o refrattaria

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura sugli studi per valutare MYLOTARG in pazienti pediatrici con LMA recidivante o refrattaria, nella quale sono stati analizzati 454 pazienti trattati con MYLOTARG in monoterapia (dosaggio singolo o frazionato) o in terapia combinata, riportati in 16 articoli pubblicati e nello studio statunitense sui programmi di accesso espanso (vedere paragrafo 4.8). La dimensione mediana degli studi era di 15 pazienti, con un intervallo di 5-105 pazienti. L'età minima e massima complessiva variava da 0 anni a 22,3 anni, con un'età mediana complessiva di 8,7 anni al momento del trattamento.

Il setting della maggior parte degli studi era quello dell'uso compassionevole (70,6%). MYLOTARG è stato somministrato in monoterapia nel 47,1%, in combinazione nel 23,5% e in entrambi i modi nel 29,4% degli studi. Il dosaggio totale di MYLOTARG variava da 1,8 mg/m² a 9 mg/m². Quando MYLOTARG è stato somministrato in combinazione, in 8 studi su 9 è stato usato un regime a base di citarabina. Nel 23,5% degli studi, la maggior parte dei pazienti ha ricevuto dosi di MYLOTARG frazionate (3 mg/m² il giorno 1, 4, 7), mentre nel 35,3% degli studi sono state somministrate dosi superiori a 3 mg/m². Nella maggior parte degli studi (82,4%), MYLOTARG è stato somministrato come trattamento di induzione.

In monoterapia, MYLOTARG ha presentato un tasso di risposta (CR/CRp/CRi, media ponderata tra gli studi) del 33,3% con il dosaggio frazionato (1 studio) e del 24,3% con il dosaggio non-frazionato (9 studi). In terapia combinata, il tasso di risposta è stato del 49,0% con MYLOTARG non-frazionato (3 studi) e del 38,8% con MYLOTARG frazionato (2 studi).

Dalla letteratura sono state ottenute informazioni sulla sicurezza relative a mielosoppressione, infezioni, VOD complessiva e VOD post-HSCT e decesso, eventi avversi noti per MYLOTARG (vedere paragrafo 4.8 e Tabella 7).

I limiti di questa analisi includono la dimensione ridotta del campione di alcuni studi, l'eterogeneità degli studi e l'assenza di dati di controllo in questo setting.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gemtuzumab ozogamicin è un anticorpo farmaco coniugato (ADC) composto da un anticorpo monoclonale anti-CD33 (hP67.6) legato in modo covalente all'agente citotossico N-acetil-gamma-calicheamicina. La farmacocinetica di gemtuzumab ozogamicin è descritta misurando le caratteristiche

farmacocinetiche dell'anticorpo (hP67.6), nonché i derivati totali e non coniugati della calicheamicina. Dato che la porzione hP67.6 fornisce la selettività del bersaglio sulla molecola intatta e che i dosaggi di gemtuzumab ozogamicin sono riportati in termini di milligrammi di proteina (hP67.6), i risultati della concentrazione di hP67.6 sono riportati come misure farmacocinetiche primarie. Dopo che gemtuzumab ozogamicin si lega al bersaglio, viene internalizzato e N-acetilcalicheamicina viene rilasciata dalla scissione idrolitica. La determinazione dei parametri farmacocinetici della calicheamicina non coniugata è stata limitata a causa dei bassi livelli di concentrazione sistemica.

Non è stato raccolto alcun dato farmacocinetico clinico utilizzando il regime frazionato; tuttavia, la farmacocinetica è stata simulata usando il modello farmacocinetico di popolazione. Sebbene la dose totale del regime di dosaggio frazionato sia la metà di quella del regime di dosaggio originale (9 verso 18 mg/m²), l'AUC totale prevista di hP67.6 nel ciclo di trattamento è il 25% e la C_{max} è il 24 % dei valori riportati dal regime di dosaggio originale di 9 mg/m², poiché la farmacocinetica è non lineare. Quando gemtuzumab ozogamicin viene somministrato a 3 mg/m² nei Giorni 1, 4 e 7, si prevede che la C_{max} di hP67.6, al termine dell'infusione, sia 0,38 mg/l dopo la prima dose e aumenti a 0,63 mg/l dopo la terza dose.

Distribuzione

In vitro, il legame di N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide alle proteine plasmatiche umane è di circa il 97%. *In vitro*, N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide è un substrato della P-glicoproteina (P-gp). Nei pazienti, il volume totale di distribuzione dell'anticorpo hP67.6 (somma di V1 [10 L] e V2 [15 L]) è risultato essere di circa 25 L.

Biotrasformazione

Si prevede che la via metabolica primaria di gemtuzumab ozogamicin sia il rilascio idrolitico di N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide. Studi *in vitro* hanno dimostrato che N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide viene ampiamente metabolizzata, principalmente mediante riduzione non enzimatica della porzione disolfuro. Si prevede che l'attività (citotossicità) dei metaboliti risultanti sia significativamente attenuata. Nei pazienti, i livelli plasmatici di calicheamicina non coniugata erano tipicamente bassi, con una C_{max} media prevista di 1,5 ng/ml dopo la terza dose.

Interazioni con altri medicinali

Effetto di altri medicinali su gemtuzumab ozogamicin

In vitro, N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide viene metabolizzato principalmente attraverso riduzione non enzimatica. Pertanto, è improbabile che la somministrazione concomitante di gemtuzumab ozogamicin con inibitori o induttori del citocromo P450 (CYP) o enzimi che metabolizzano il farmaco uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT) modifichi l'esposizione a N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide.

Sulla base delle analisi di farmacocinetica di popolazione, non si prevede che la combinazione di gemtuzumab ozogamicin con idrossiurea, DNR e AraC determini cambiamenti clinicamente significativi nella farmacocinetica di hP67.6 o della calicheamicina non coniugata.

Effetto di gemtuzumab ozogamicin su altri medicinali

Effetto sui substrati del CYP

In vitro, N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide e gemtuzumab ozogamicin avevano un basso potenziale di inibire le attività di CYP1A2, CYP2A6 (testato solo usando gemtuzumab ozogamicin), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5 a concentrazioni clinicamente rilevanti. *In vitro*, N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide e gemtuzumab ozogamicin avevano un basso potenziale di indurre le attività di CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Effetto sui substrati dell'UGT

In vitro, N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide aveva un basso potenziale di inibire le attività di UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Effetto sui substrati del trasportatore di farmaco

In vitro, N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide aveva un basso potenziale di inibire le attività di P-gp, proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP), pompa di esportazione di sali biliari (BSEP), proteina associata alla multiresistenza (MRP)2, la multidrug and toxin extrusion protein (MATE)1 e MATE2K, trasportatore di anioni organici (OAT)1 e OAT3, trasportatore di cationi organici (OCT)1 e OCT2 e polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP)1B1 e OATP1B3 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Effetto sugli agenti chemioterapici co-somministrati

Sulla base delle analisi di farmacocinetica di popolazione, non si prevede che la combinazione di gemtuzumab ozogamicin con DNR e AraC determini cambiamenti clinicamente significativi nella farmacocinetica di questi agenti.

Eliminazione

Sulla base delle analisi di farmacocinetica di popolazione, il valore previsto di clearance (CL) di hP67.6 dal plasma era di 3 L/h immediatamente dopo la prima dose e poi di 0,3 L/h. È stato previsto che l'emivita plasmatica terminale ($t_{1/2}$) di hP67.6 fosse di circa 160 ore, in un paziente tipico trattato con la dose raccomandata (3 mg/m²) di MYLOTARG.

Farmacocinetica in gruppi specifici di soggetti o pazienti

Età, etnia e sesso

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, età, etnia e sesso di appartenenza non hanno influenzato significativamente l'eliminazione di gemtuzumab ozogamicin.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica su gemtuzumab ozogamicin in pazienti con compromissione epatica.

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, la clearance di gemtuzumab ozogamicin (anticorpo hP67.6 e calicheamicina non coniugata) non dovrebbe essere influenzata da uno stato di compromissione epatica lieve, definita dal National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG). L'analisi ha incluso 405 pazienti nelle seguenti categorie di compromissione NCI ODWG: lieve (B1, n=58 e B2, n=19), moderata (C, n=6) e funzionalità epatica normale (n=322) (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica su gemtuzumab ozogamicin in pazienti con compromissione renale.

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione in 406 pazienti, la clearance di gemtuzumab ozogamicin in pazienti con compromissione renale lieve (CL_{cr} 60-89 ml/min; n=149) o compromissione renale moderata (CL_{cr} 30-59 ml/min; n=47) era simile a quella dei pazienti con funzione renale normale ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min; n=209). La farmacocinetica di gemtuzumab ozogamicin non è stata studiata in pazienti con compromissione renale grave.

Popolazione pediatrica

I risultati del modello di popolazione hanno mostrato che il comportamento della farmacocinetica di gemtuzumab ozogamicin (anticorpo hP67.6 e calicheamicina non coniugata) è simile tra pazienti adulti e pediatrici con LMA dopo il regime posologico di 9 mg/m².

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

Le principali tossicità si sono verificate nel fegato, nel midollo osseo e negli organi linfoidi, nei parametri ematologici (riduzione della conta dei globuli rossi e globuli bianchi, principalmente linfociti), nei reni, negli occhi e negli organi riproduttivi maschili e femminili. Gli effetti su fegato, rene e organi riproduttivi maschili nei ratti e sui tessuti linfoidi nelle scimmie (a circa 18 volte per i ratti e 36 volte per le scimmie l'esposizione clinica nell'uomo dopo la terza dose di 3 mg/m² sulla base dell'AUC₁₆₈) non erano reversibili. Gli effetti sugli organi riproduttivi femminili e sugli occhi delle scimmie erano avversi nello studio di 12 settimane (rispettivamente a circa 193 e 322 volte l'esposizione clinica nell'uomo dopo la terza dose di 3 mg/m² sulla base dell'AUC₁₆₈, rispettivamente). La rilevanza dei risultati irreversibili negli animali per gli esseri umani è incerta. Non sono stati osservati effetti sul sistema nervoso negli animali dopo la somministrazione di MYLOTARG. Alterazioni del sistema nervoso sono state identificate nei ratti con altri coniugati anticorpo-calicheamicina.

Genotossicità

Gemtuzumab ozogamicin è risultato clastogenico. Tale risultato è coerente con la nota induzione di rotture del DNA ad opera di calicheamicina e altri antibiotici antitumorali della famiglia delle enediyne. L'N-acetil-gamma-calicheamicina DMH (la citotossina rilasciata) è risultata mutagena e clastogenica.

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi formali di cancerogenicità su gemtuzumab ozogamicin. In studi di tossicità, i ratti hanno sviluppato lesioni preneoplastiche (iperplasia delle cellule ovali da minima a lieve) nel fegato a circa 54 volte l'esposizione clinica nell'uomo dopo la terza dose di 3 mg/m² sulla base dell'AUC₁₆₈. Non sono state osservate lesioni preneoplastiche o neoplastiche nelle scimmie fino a circa 115 volte l'esposizione clinica nell'uomo dopo la terza dose di 3 mg/m² sulla base dell'AUC₁₆₈. La rilevanza di questi risultati negli animali per gli esseri umani è incerta.

Tossicità riproduttiva

In uno studio sulla fertilità dei ratti femmina sono stati osservati numeri leggermente inferiori di corpi lutei e maggiore embrioletalità in presenza di tossicità materna (a circa 9,7 volte l'esposizione clinica nell'uomo dopo la terza dose di 3 mg/m² sulla base dell'AUC₁₆₈). Sono stati osservati effetti sull'apparato riproduttivo delle scimmie femmine nello studio di 12 settimane (atrofia dell'ovaio, tuba ovarica, utero e cervice; a circa 193 volte l'esposizione clinica nell'uomo dopo la terza dose di 3 mg/m²).

In uno studio sulla fertilità maschile, gli effetti sulla riproduzione maschile comprendevano riduzione di spermatozoni e spermatozociti, diminuzione degli spermatozociti testicolari e dello sperma epididimale, vacuolizzazione del nucleo negli spermatozociti e/o comparsa di cellule giganti. Ulteriori risultati includevano effetti su testicoli, epididimi e sulla ghiandola mammaria, nonché sulla fertilità. Quando i ratti maschi sono stati fatti accoppiare di nuovo dopo una sospensione della somministrazione di 9 settimane, gli effetti sullo sperma e sulla fertilità sono risultati peggiorati, ma vi era un parziale recupero della riduzione di spermatozoni e spermatozociti nei testicoli. Gli effetti sugli organi

riproduttivi dei ratti maschi erano parzialmente reversibili o non reversibili (vedere paragrafo 4.6). Sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili (testicoli, epididimi, vescicole seminali) delle scimmie a circa 66 volte l'esposizione clinica nell'uomo dopo la terza dose di 3 mg/m².

In uno studio sulla tossicità embriofetale, sono stati osservati una riduzione del peso corporeo fetale, una maggiore incidenza di coste ondulate fetali e una minore incidenza di ossificazione dello scheletro fetale. Un aumento dell'embriofetale e anomalie morfologiche del feto includevano malformazioni delle dita, assenza dell'arco aortico, anomalie nelle ossa lunghe degli arti anteriori, scapola deformati, assenza di un centro vertebrale e sterni fuse. È stata osservata anche un'aumentata embriofetale in presenza di tossicità materna. La dose più bassa con effetti embriofetali è risultata di 9,7 volte l'esposizione clinica nell'uomo dopo la terza dose di 3 mg/m², sulla base dell'AUC₁₆₈ (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Destrano 40
Saccarosio
Sodio cloruro
Diidrogeno fosfato di sodio monoidrato
Idrogenofosfato di disodio anidro

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

5 anni

Soluzione ricostituita e diluita

Proteggere le soluzioni MYLOTARG ricostituite e diluite dalla luce. Le soluzioni devono essere utilizzate immediatamente. Non congelare la soluzione ricostituita o diluita.

Se il prodotto non può essere utilizzato immediatamente:

- Dopo la ricostituzione, il flaconcino originale può essere conservato fino a 16 ore in frigorifero (2°C - 8°C) o fino a 3 ore a temperatura ambiente (inferiore a 30°C).
- La soluzione diluita può essere conservata fino a 18 ore in frigorifero (2°C - 8°C) e per non più di 6 ore a temperatura ambiente (inferiore a 30°C). Il tempo consentito di conservazione a temperatura ambiente (inferiore a 30°C) include il tempo necessario per la preparazione della soluzione diluita, l'equilibratura, se necessario, e la somministrazione al paziente. Il tempo massimo dalla preparazione della soluzione diluita alla somministrazione non deve superare 24 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere

paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo 1 color ambra, con tappo in gomma butilica e chiusura a ghiera con cappuccio di protezione rimovibile, contenente 5 mg di gemtuzumab ozogamicin. Ogni scatola contiene 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Usare una corretta tecnica asettica per le procedure di ricostituzione e diluizione. MYLOTARG è sensibile alla luce e deve essere protetto dalla luce ultravioletta durante la ricostituzione, la diluizione e la somministrazione.

Ricostituzione

- Calcolare la dose (mg) di MYLOTARG richiesta.
- Prima della ricostituzione, lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente (inferiore a 30°C) per circa 5 minuti. Ricostituire ogni flaconcino da 5 mg con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, per ottenere una soluzione monouso di 1 mg/ml di gemtuzumab ozogamicin.
- Ruotare delicatamente il flaconcino per favorire la dissoluzione. Non agitare.
- Ispezionare la soluzione ricostituita per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore. La soluzione ricostituita può contenere piccole particelle da bianche a biancastre, da opache a traslucide e da amorfe a simil-fibrose.
- MYLOTARG non contiene conservanti batteriostatici.
- Se la soluzione ricostituita non può essere utilizzata immediatamente, può essere conservata nel flaconcino originale per un massimo di 16 ore in frigorifero (2°C - 8°C) o per un massimo di 3 ore a temperatura ambiente (inferiore a 30°C). Tenere al riparo dalla luce e non congelare.

Diluizione

- Calcolare il volume richiesto della soluzione ricostituita necessario per ottenere la dose appropriata in base alla superficie corporea del paziente. Aspirare tale quantitativo dal flaconcino utilizzando una siringa. I flaconcini di Mylotarg contengono 5 mg di medicinale senza sovrappieno. Quando ricostituito a 1 mg/ml di concentrazione come indicato, il contenuto estraibile del flaconcino è 4,5 mg (4,5 ml). Tenere al riparo dalla luce. Eliminare l'eventuale soluzione ricostituita non utilizzata rimasta nel flaconcino.
- Le dosi devono essere miscelate a una concentrazione compresa tra 0,075 mg/ml e 0,234 mg/ml secondo le seguenti istruzioni:
 - Le dosi inferiori a 3,9 mg devono essere preparate per la somministrazione mediante siringa. Aggiungere la soluzione ricostituita di MYLOTARG a una siringa con 9 mg/ml (0,9%) di soluzione di sodio cloruro per preparazioni iniettabili, per ottenere una concentrazione finale compresa tra 0,075 mg/ml e 0,234 mg/ml. Tenere al riparo dalla luce.
 - Le dosi maggiori o uguali a 3,9 mg devono essere diluite in una siringa o in una sacca EV in un volume appropriato di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per preparazioni iniettabili per garantire una concentrazione finale compresa tra 0,075 mg/ml e 0,234 mg/ml. Tenere al riparo dalla luce.
- Capovolgere delicatamente il contenitore di infusione per miscelare la soluzione diluita. Non agitare.
- Dopo la diluizione con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per preparazioni iniettabili, la soluzione di MYLOTARG deve essere infusa immediatamente. Se non può essere utilizzata immediatamente, la soluzione diluita può essere conservata per un massimo di 18 ore in frigorifero (2°C - 8°C) e per non più di 6 ore a temperatura ambiente (inferiore a 30°C). Il tempo consentito di conservazione a temperatura ambiente (inferiore a 30°C) include il tempo necessario per la preparazione della soluzione diluita, l'equilibratura, se necessario, e la somministrazione al

paziente. Il tempo massimo dalla preparazione della soluzione diluita alla somministrazione non deve superare 24 ore. Tenere al riparo dalla luce e non congelare.

- Si raccomanda che il contenitore per infusione sia realizzato in polivinilcloruro (PVC) con DEHP, etilene vinil acetato (EVA) o poliolefina (polipropilene e/o polietilene).

Somministrazione

- È necessario filtrare la soluzione diluita. Per l'infusione di MYLOTARG deve essere utilizzato un filtro in linea in polietersolfone (PES) da 0,2 micron con bassa capacità legante le proteine.
- Le dosi somministrate mediante siringa devono utilizzare linee di infusione a foro piccolo (microbore) con un filtro in linea in polietersolfone (PES) da 0,2 micron con bassa capacità legante le proteine.
- Durante l'infusione, la sacca o le siringhe per somministrazione endovenosa devono essere protette dalla luce utilizzando un adeguato coperchio protettivo (compresa la luce ultravioletta). La linea di infusione non ha bisogno di essere protetta dalla luce.
- Infondere la soluzione diluita per 2 ore. L'infusione deve essere completata prima del termine delle 6 ore, tempo massimo di conservazione consentito della soluzione diluita a temperatura ambiente (inferiore a 30°C).
- Sono raccomandate linee di infusione in PVC (contenenti o meno DEHP), poliuretano o polietilene.

MYLOTARG non deve essere miscelato né somministrato per infusione con altri medicinali.

Vedere anche il paragrafo 6.3 per informazioni su diluizione, conservazione e infusione.

Smaltimento

Devono essere seguite le procedure di smaltimento dei rifiuti tossici prescritte per i medicinali antitumorali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1277/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 aprile 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC,
401 North Middletown Road,
Pearl River, New York 10965
Stati Uniti (USA)

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
B-1930, Zaventem
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).