

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mylotarg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

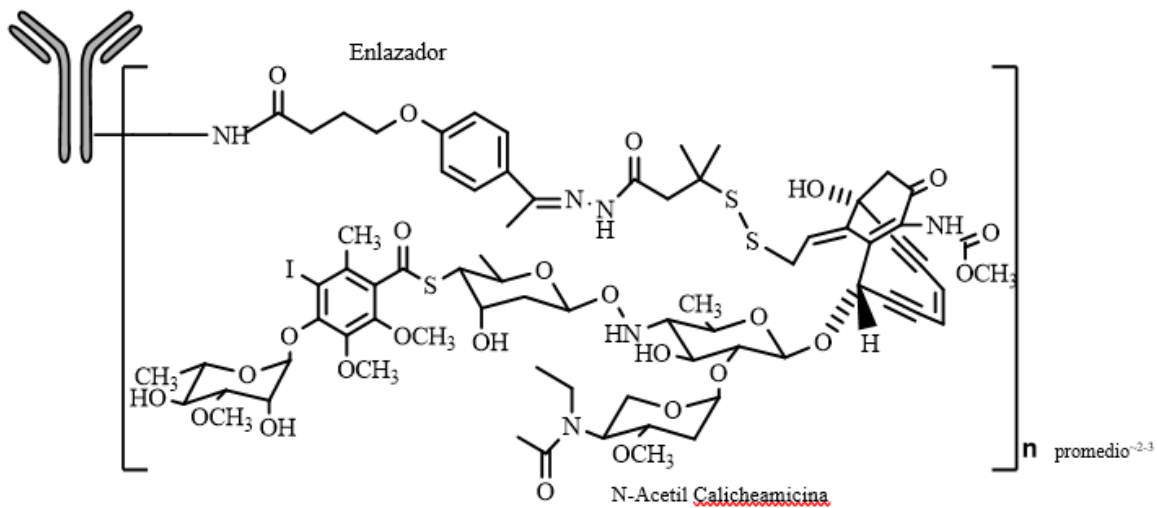
Cada vial de una sola dosis contiene 5 mg de gentuzumab ozogamicina.

Después de la reconstitución, la solución concentrada contiene 1 mg/mL de gentuzumab ozogamicina (consulte la Sección 6.6).

Para ver la lista completa de excipientes, consulte la Sección 6.1.

Estructura química:

Gentuzumab



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 5 mg

Gemtuzumab ozogamicina es un conjugado anticuerpo-medicamento (ADC, por sus siglas en inglés) compuesto por el anticuerpo monoclonal dirigido contra CD33 (hP67.6; inmunoglobulina [Ig] G4 humanizada recombinante, anticuerpo kappa producido por cultivo de células mamíferas en células NS0) unido mediante enlace covalente al agente citotóxico N-acetil gamma calicheamicina. La gemtuzumab ozogamicina consta de gemtuzumab conjugado y no conjugado. Las moléculas conjugadas difieren en la cantidad de fracciones derivadas de calicheamicina activadas unidas al gemtuzumab. La cantidad de derivados de calicheamicina conjugados por molécula de gemtuzumab oscila predominantemente entre 0 y 6, con un promedio de 2 a 3 moles de derivado de calicheamicina por mol de gemtuzumab.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para solución concentrada para perfusión.

Pasta o liofilizado de color blanco a blancuzco.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Mylotarg se indica para lo siguiente:

- **Leucemia mieloide aguda (LMA) de diagnóstico reciente (tratamiento de combinación)**
 - Tratamiento de combinación con daunorrubicina (DNR) y citarabina (AraC, por sus siglas en inglés) para pacientes desde los 15 años de edad con LMA de novo CD33-positiva no tratada previamente, excepto la leucemia promielocítica aguda (LPA) (consulte las secciones 4.4 y 5.1).

4.2. Posología y método de administración

Se recomienda la administración previa de un corticosteroide, un antihistamínico y acetaminofén (o paracetamol) 1 hora antes de administrar Mylotarg, para aliviar los síntomas relacionados con la perfusión (consulte la Sección 4.4).

Se deben tomar medidas adecuadas para prevenir el desarrollo de hiperuricemia asociada a la lisis tumoral, como la hidratación y la administración de antihiperuricémicos u otros agentes para el tratamiento de la hiperuricemia (consulte la Sección 4.4).

Para pacientes con hiperleucocitosis (recuento de leucocitos $>30.000/\text{mm}^3$), se recomienda la citorreducción antes de administrar Mylotarg (consulte la Tabla 2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Mylotarg se debe reconstituir y diluir antes de administrar (consulte la Sección 6.6).

Posología

LMA de novo CD33-positiva de diagnóstico reciente (régimen de combinación)

Un ciclo de tratamiento con Mylotarg en terapia de combinación para adultos con LMA de novo CD33-positiva de diagnóstico reciente consta de 1 ciclo de inducción y 2 ciclos de consolidación.

Inducción

La dosis recomendada de Mylotarg es de 3 mg/m²/dosis (hasta un máximo de un vial de 5 mg) inyectados en un período de 2 horas los Días 1, 4 y 7 en combinación con DNR 60 mg/m²/día inyectados durante 30 minutos desde el Día 1 hasta el Día 3 y AraC 200 mg/m²/día mediante perfusión **continua** desde el Día 1 hasta el Día 7.

Si se requiere una segunda inducción, no se debe administrar Mylotarg durante el segundo tratamiento de inducción. Solamente se deben administrar DNR y AraC durante el segundo ciclo de inducción en la siguiente dosificación recomendada: DNR 35 mg/m²/día los Días 1 y 2 y AraC 1 g/m² cada 12 horas desde el Día 1 hasta el Día 3.

Consolidación

En el caso de los pacientes que hayan alcanzado una remisión completa (CR, por sus siglas en inglés) después de la inducción, definida como menos de un 5% de blastos en una médula normocelular y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de más de $1,0 \times 10^9$ células/L con un recuento de plaquetas de 100×10^9 /L o más en la sangre periférica en ausencia de transfusión, se recomiendan hasta 2 ciclos de consolidación de DNR intravenosa (60 mg/m² durante 1 día [primer ciclo] o 2 días [segundo ciclo]) en combinación con AraC intravenosa (1 g/m² durante 12 horas, perfundidos durante 2 horas desde el Día 1 hasta el Día 4) y con Mylotarg intravenoso (3 mg/m²/dosis perfundidos durante 2 horas hasta una dosis máxima de un vial de 5 mg el Día 1). La Tabla 1 muestra los regímenes de dosificación de Mylotarg combinado con quimioterapia.

Tabla 1. Regímenes de Dosificación de Mylotarg Combinado con Quimioterapia

Ciclo de Tratamiento	Mylotarg	Daunorubicina	Citarabina
Inducción ^a	3 mg/m ² /dosis (hasta un máximo de 5 mg/dosis) los Días 1, 4 y 7	60 mg/m ² /día los Días 1-3	200 mg/m ² /día los Días 1-7

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Segunda inducción (si es necesario)	Mylotarg no se debe administrar durante la segunda inducción.	35 mg/m ² /día desde el Día 1 hasta el Día 2	1 g/m ² /cada 12 horas desde el Día 1 hasta el Día 3
Ciclo de consolidación 1 ^{a,b}	3 mg/m ² /dosis (hasta un máximo de 5 mg/dosis) el Día 1	60 mg/m ² /día el Día 1	1 g/m ² /cada 12 horas entre los Días 1-4
Ciclo de consolidación 2 ^{a,b}	3 mg/m ² /dosis (hasta un máximo de 5 mg/dosis) el Día 1	60 mg/m ² /día los Días 1-2	1 g/m ² /cada 12 horas entre los Días 1-4

^a. Consulte la Tabla 2 y la Tabla 3 para ver información sobre la modificación de la dosis.

^b. En pacientes que presenten una remisión completa después de la inducción.

Modificaciones de la dosis y la pauta posológica

Modificación de la pauta posológica para la hiperleucocitosis

En pacientes con LMA hiperleucocítica (recuento de leucocitos >30.000/mm³), se recomienda la citorreducción ya sea con leucaféresis, hidroxurea oral o AraC con o sin hidroxurea para reducir el recuento de glóbulos blancos (**linfocitos periféricos**) (GB) 48 horas antes de la administración de Mylotarg (consulte la Sección 4.4).

Si se administra AraC para la leucorreducción con o sin hidroxurea en pacientes con LMA hiperleucocítica de novo no tratada previamente que reciben Mylotarg en un tratamiento de combinación, aplique el siguiente cronograma modificado (Tabla 2):

Tabla 2. Modificación del Cronograma para el Tratamiento de la Hiperleucocitosis con Citarabina

Ciclo de Tratamiento	Mylotarg	Daunorubicina	Citarabina	Hidroxurea
Inducción ^a	3 mg/m ² /dosis (hasta un máximo de 5 mg/dosis) los Días 3, 6 y 9	60 mg/m ² /día los Días 3-5	200 mg/m ² /día los Días 1-7	Día 1 (según la práctica médica estándar)

^a. Consulte la Tabla 3 para ver información adicional sobre la modificación de la dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Modificación de la dosis en caso de reacciones adversas

Se recomienda modificar la dosis de Mylotarg según la seguridad y tolerabilidad individuales (consulte la Sección 4.4). El manejo terapéutico de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal o permanente del tratamiento con Mylotarg (consulte las Secciones 4.4 y 4.8).

La Tabla 3 **y 4 muestran** las directrices de modificación de la dosis para las toxicidades hematológicas y no hematológicas.

Tabla 3. Modificaciones de la Posología para Toxicidades Hematológicas

Toxicidades Hematológicas	<u>Modificaciones de la dosis</u> Medida Recomendada
Para pacientes que reciben Mylotarg en tratamiento de combinación	
Trombocitopenia persistente <u>(Plaquetas <100.000/mm³ en la fecha de inicio prevista del ciclo de consolidación)</u>	<u>Posponer el inicio del ciclo de consolidación.</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Si el recuento de plaquetas vuelve a $\geq 100.000/\text{mm}^3$ en los 14 días siguientes a la fecha de inicio prevista del ciclo de consolidación: inicie el tratamiento de consolidación (ver descripción en la tabla 1).</u> • <u>Si el recuento de plaquetas vuelve a $<100.000/\text{mm}^3$ y $\geq 50.000/\text{mm}^3$ en los 14 días siguientes a la fecha de inicio prevista del ciclo de consolidación: MYLOTARG no se debe volver a administrar y el tratamiento de consolidación sólo debe incluir DNR y AraC.</u> • <u>Si la recuperación del recuento de plaquetas se mantiene en $<50.000/\text{mm}^3$ durante más de 14 días, se debe reevaluar el tratamiento de consolidación y se debe realizar un AM para volver a evaluar el estado del paciente</u>
Neutropenia persistente	<ul style="list-style-type: none"> • Si el recuento de neutrófilos no se recupera a un valor mayor que 500 mm^3 en el plazo de 14 días después de la fecha programada de inicio del ciclo de consolidación (14 días después de la recuperación hematológica tras el ciclo anterior), suspenda la administración de Mylotarg (no administre Mylotarg en los ciclos de consolidación).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Tabla 3. Modificaciones de la Posología para Toxicidades Hematológicas

Toxicidades Hematológicas	<u>Modificaciones de la dosis</u> Medida Recomendada

Tabla 4 Modificaciones de la dosis por toxicidades no hematológicas

EVO/SOS	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda la administración de Mylotarg (consulte la Sección 4.4).
Bilirrubina total mayor que $2 \times \text{LSN}$ y/o AST y/o ALT mayores que $2,5 \times \text{LSN}$	<ul style="list-style-type: none"> Postergue el tratamiento con Mylotarg hasta que la bilirrubina total se recupere a un valor menor que o igual a $2 \times \text{LSN}$ y hasta que la AST y la ALT sean inferiores o iguales a $2,5 \times \text{LSN}$ antes de cada dosis. Omita la dosis programada si se produjo un retraso de más de 2 días entre las perfusiones secuenciales.
Reacciones relacionadas con la perfusión	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpa la perfusión y administre un manejo terapéutico adecuado según la severidad de los síntomas. Se debe monitorear a los pacientes hasta que los signos y síntomas se resuelvan por completo y se pueda reanudar la perfusión. Considere suspender permanentemente el tratamiento en caso de reacciones a la perfusión que sean severas o potencialmente mortales (consulte la Sección 4.4).
Otras toxicidades no hematológicas severas o potencialmente mortales <u>para la vida.</u>	<ul style="list-style-type: none"> Se debe postergar el tratamiento con Mylotarg hasta que el paciente se recupere a un grado de severidad no <u>superior a</u> leve. Considere omitir la dosis programada si se produjo un retraso de más de 2 días entre las perfusiones secuenciales.

Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa; SOS=síndrome de obstrucción sinusoidal; EVO=enfermedad venooclusiva; LSN=límite superior normal.

Poblaciones especiales*Administración en pacientes con deterioro hepático*

En pacientes con deterioro hepático leve a moderado, no se requieren ajustes de la dosis de Mylotarg.

No se requiere ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática definida como bilirrubina total $\leq 2 \times$ límite superior normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST)/alanina

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

aminotransferasa (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN. Posponer MYLOTARG hasta la recuperación de la bilirrubina total a $\leq 2 \times$ LSN y AST y ALT a $\leq 2,5 \times$ LSN antes de cada dosis

No se ha estudiado Mylotarg en pacientes con deterioro hepático severo.

Administración en pacientes con deterioro renal

En pacientes con deterioro renal leve a moderado, no se requieren ajustes de la dosis de Mylotarg. No se ha estudiado Mylotarg en pacientes con deterioro renal severo.

Pacientes de la tercera edad

No es necesario ajustar la dosis de Mylotarg en pacientes de la tercera edad (≥ 65 años) (consulte la Sección 5.2).

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Mylotarg combinado con quimioterapia en la población pediátrica (< 15 años) con LMA de diagnóstico reciente (**tratamiento de combinación**).

Método de administración

Mylotarg se administra por vía intravenosa y se debe reconstituir y diluir antes de la administración.

Administre Mylotarg por vía intravenosa mediante perfusión en un período de 2 horas bajo un monitoreo clínico exhaustivo que incluya las pulsaciones, la presión arterial y la temperatura. No administre Mylotarg en pulso o bolo intravenoso (consulte la Sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la Sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Hepatotoxicidad, incluidos la enfermedad venooclusiva hepática/el síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)

En estudios clínicos con Mylotarg en pacientes con LMA de novo sin tratamiento previo, se informó hepatotoxicidad, incluidos eventos hepáticos de EVO/SOS potencialmente mortales y, a veces, mortales (consulte la Sección 4.8).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Se ha informado hepatotoxicidad, incluidos eventos de EVO/SOS, asociada a la administración de Mylotarg como parte de un régimen de quimioterapia de combinación, en pacientes sin antecedentes de enfermedad hepática o trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés).

Se han informado muertes por insuficiencia hepática y EVO/SOS en pacientes tratados con Mylotarg. Debido al riesgo de EVO/SOS, se debe realizar un monitoreo exhaustivo para detectar signos y síntomas de EVO/SOS, como aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST), la bilirrubina total y la fosfatasa alcalina, que se deben monitorear antes de cada dosis de Mylotarg, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido del peso y ascitis. No es posible identificar a todos los pacientes en riesgo de EVO/SOS monitoreando solamente la bilirrubina total. Entre los pacientes que desarrollen pruebas hepáticas anormales, se recomienda un monitoreo más frecuente de las pruebas hepáticas y los signos y síntomas clínicos de hepatotoxicidad en los que procedan a someterse a un HSCT. Se recomienda el monitoreo exhaustivo de las pruebas hepáticas durante el período posterior al HSCT, según corresponda. No se identificó ninguna relación clara entre la EVO/SOS y el momento del HSCT con respecto a las dosis mayores de monoterapia con Mylotarg; sin embargo, el estudio ALFA-0701 recomendó un intervalo de 2 meses entre la última dosis de Mylotarg y el HSCT.

Para el manejo terapéutico de los signos o síntomas de toxicidad hepática, es posible que deba interrumpirse o suspenderse la administración de Mylotarg (consulte la Sección 4.2). En pacientes que presenten EVO/SOS, suspenda el tratamiento con Mylotarg y administre un tratamiento según la práctica médica estándar.

Reacciones relacionadas con la perfusión (incluida la anafilaxia)

En estudios clínicos con Mylotarg, se informaron reacciones relacionadas con la perfusión, incluida la anafilaxia (consulte la Sección 4.8). Ha habido informes de reacciones mortales a la perfusión en el contexto poscomercialización. Los signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión pueden incluir fiebre y escalofríos y, con menos frecuencia, hipotensión, taquicardia y síntomas respiratorios que pueden presentarse durante las primeras 24 horas después de la administración. Administre la perfusión de Mylotarg bajo un monitoreo clínico cuidadoso, incluidas las pulsaciones, la presión arterial y la temperatura.

Se recomienda la medicación previa con un corticosteroide, un antihistamínico y acetaminofén (o paracetamol) 1 hora antes de administrar Mylotarg (consulte la Sección 4.2). Interrumpa la perfusión inmediatamente si el paciente desarrolla reacciones severas, en especial disnea, broncoespasmo o una hipotensión clínicamente significativa. Se debe monitorear a los pacientes hasta que los signos y síntomas se resuelvan por completo. Se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Mylotarg en pacientes que desarrollen signos o síntomas de anafilaxia, incluidos síntomas respiratorios severos o una hipotensión clínicamente significativa (consulte la Sección 4.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Mielosupresión

En estudios clínicos con Mylotarg, se informó neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, y algunos de estos casos fueron potencialmente mortales o mortales (consulte la Sección 4.8). Entre las complicaciones asociadas a la neutropenia y la trombocitopenia pueden estar infecciones y eventos de sangrado/hemorrágicos, respectivamente. Se informaron infecciones y sangrado/eventos hemorrágicos, algunos de los cuales fueron potencialmente mortales o mortales.

Monitoree los hemogramas antes de cada dosis de Mylotarg y monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección, sangrado/hemorragia u otros efectos de mielosupresión durante el tratamiento con Mylotarg. Se indica la vigilancia clínica y de laboratorio de rutina durante y después del tratamiento con Mylotarg.

Para el manejo terapéutico de los pacientes con infección severa, sangrado/hemorragia u otros efectos de mielosupresión, incluida la neutropenia severa o la trombocitopenia persistente, es posible que se deba postergar la dosis o suspender permanentemente el tratamiento con Mylotarg (consulte la Sección 4.2).

Síndrome de lisis tumoral (TLS, por sus siglas en inglés)

En estudios clínicos con Mylotarg, se informó TLS (consulte la Sección 4.8). Se han informado casos mortales de TLS complicado debido a una insuficiencia renal aguda en el contexto poscomercialización. En pacientes con LMA hiperleucocítica, se debe considerar la leucorreducción con hidroxurea o leucaféresis para reducir el recuento de GB periféricos a menos de 30.000/mm³ antes de administrar Mylotarg con el fin de reducir el riesgo de inducir TLS (consulte la Sección 4.2).

Se debe monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de TLS y tratarlos según la práctica médica estándar. Se deben tomar medidas adecuadas para prevenir el desarrollo de hiperuricemia asociada a la lisis tumoral, como la hidratación, la administración de antihiperuricémicos (p. ej., alopurinol) u otros agentes para el tratamiento de la hiperuricemia (p. ej., rasburicasa).

Administración en casos de LMA con citogenética de riesgo adverso

Se ha demostrado la eficacia de Mylotarg en pacientes con citogenética de riesgo favorable e intermedio y existe incertidumbre con respecto al efecto en pacientes con citogenética adversa (consulte la Sección 5.1). En pacientes en tratamiento con Mylotarg combinado con DNR y AraC para la LMA de novo de diagnóstico reciente, una vez disponibles los resultados del análisis citogenético, considere si el posible beneficio de continuar el tratamiento con Mylotarg supera los riesgos para el paciente a nivel individual.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos sobre las interacciones medicamentosas con Mylotarg (consulte la Sección 5.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas mientras reciban tratamiento con Mylotarg.

Recomiende a las mujeres que empleen **dos** métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Mylotarg y durante al menos 7 meses después de la última dosis. Recomendé a los hombres con parejas de sexo femenino con potencial reproductivo que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Mylotarg y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

Embarazo

Existen muy pocos datos sobre la administración de Mylotarg en pacientes embarazadas. Según los hallazgos no clínicos, Mylotarg puede causar daño embrionario y fetal si se administra a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad del desarrollo (consulte la Sección 5.3).

No se recomienda la administración de Mylotarg durante el embarazo, ni en mujeres con capacidad reproductiva que no utilicen métodos anticonceptivos.

MYLOTARG no se debe utilizar durante el embarazo, a menos, que el beneficio potencial para la madre supere los riesgos potenciales para el feto. Se debe informar del riesgo potencial para el feto a las mujeres embarazadas, a las pacientes que se queden embarazadas mientras reciben gentuzumab ozogamicina, o a los varones tratados cuya pareja esté embarazada.

Lactancia

No se dispone de información sobre la presencia de Mylotarg en la leche materna humana, los efectos sobre el lactante ni los efectos sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas en lactantes amamantados, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Mylotarg ni durante al menos 1 mes después de la última dosis (consulte la Sección 5.3).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Fertilidad

Según los hallazgos no clínicos, el tratamiento con Mylotarg puede afectar la fertilidad masculina y femenina (consulte la Sección 5.3). Tanto los hombres como las mujeres deben informarse sobre la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios con respecto a los efectos de Mylotarg sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se ha informado fatiga, mareos y cefalea durante el tratamiento con Mylotarg (consulte la Sección 4.8). Por lo tanto, se debe tener precaución en el momento de conducir o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Tratamiento de combinación en la LMA no tratada anteriormente

El perfil de seguridad de Mylotarg se basa en los datos de pacientes con leucemia mieloide aguda del estudio del tratamiento de combinación ALFA-0701 y la experiencia poscomercialización. En el estudio sobre el tratamiento de combinación, los datos de seguridad compuestos por los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) considerados de mayor importancia para comprender el perfil de seguridad de Mylotarg comprendían hemorragias de todos los grados, casos de EVO de todos los grados e infecciones severas. Se determinó que todos estos EAET eran reacciones adversas al medicamento.

En el estudio sobre el tratamiento de combinación ALFA-0701, las reacciones adversas serias con relevancia clínica fueron hepatotoxicidad, incluida la EVO/SOS (3,8%), hemorragia (9,9%), infección severa (41,2%) y TLS (1,5%).

Las reacciones adversas más comunes (>30%) en el estudio sobre el tratamiento de combinación fueron la hemorragia y la infección.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) que condujeron a la interrupción permanente en el estudio del tratamiento de combinación fueron trombocitopenia, EVO, hemorragia e infección.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 4 muestra las reacciones adversas informadas en pacientes con LMA de novo no tratada previamente que recibieron Mylotarg en un estudio de combinación.

Las reacciones adversas al medicamento se presentan por clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés). En cada SOC, se muestran las reacciones adversas al medicamento en orden descendente de gravedad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Tabla 4 Reacciones Adversas Seleccionadas Capturadas Durante una Revisión Retrospectiva de Eventos Predefinidos en Pacientes con LMA No Tratada Previamente que Recibieron Mylotarg (Tratamiento de Combinación-ALFA-0701)

Clasificación por Órganos y Sistemas Reacción Adversa	Mylotarg + Daunorubicina + Citarabina (N=131)		Daunorubicina + Citarabina (N=137)	
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	Todos los grados %	Grado 3/4 %
Infecciones e infestaciones				
Infección ^{*,a}	77,9	76,3	77,4	74,5
Trastornos vasculares				
Hemorragia ^{*,b}	90,1	20,6	78,1	8,8
Trastornos hepato biliares				
Enfermedad venooclusiva hepática ^{*,c}	4,6	2,3	1,5	1,5

LMA=leucemia mieloide aguda; N=cantidad de pacientes; TP=término preferente.

* Incluido el resultado mortal.

^a "Infección" incluye todos los términos preferentes informados con gemtuzumab ozogamicina obtenidos mediante la aplicación de la Clasificación por Órganos y Sistemas de Infecciones e infestaciones del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), Versión 18.0, e incluye los eventos mortales.

^a "Hemorragia" incluye todos los términos preferentes informados con gemtuzumab ozogamicina obtenidos mediante la aplicación de la Consulta Estandarizada (específica) del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), Versión 18.0, de los términos de Hemorragia (excluidos los términos de laboratorio).

^c "Enfermedad venooclusiva hepática" incluye los siguientes TP: Enfermedad venooclusiva y Enfermedad venooclusiva hepática*.

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la administración posterior a la aprobación de Mylotarg. Debido a que una población de tamaño desconocido informa estas reacciones de manera voluntaria, no es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos gastrointestinales: Colitis neutropénica*

Infecciones e infestaciones: Infecciones pulmonares fúngicas como la Micosis pulmonar y Neumonía por Pneumocystis jirovecii*; e infecciones bacterianas como la Infección por Stenotrophomonas

Trastornos renales y urinarios: Cistitis hemorrágica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumonía intersticial

* incluidos los eventos mortales.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Descripción de las reacciones adversas al medicamento seleccionadas

Hepatotoxicidad, incluidos EVO/SOS hepáticos

En el estudio sobre el tratamiento de combinación en pacientes con LMA de novo no tratada anteriormente con dosis fraccionadas de Mylotarg en combinación con quimioterapia (N=131), se informó hepatotoxicidad, incluidos eventos hepáticos de EVO/SOS severos, potencialmente mortales y, a veces, mortales. Se produjo hepatotoxicidad con resultado mortal en 5 (3,7%) pacientes del estudio sobre el tratamiento de combinación.

En el estudio sobre el tratamiento de combinación (N=131), se informaron eventos de EVO en 6 (4,6%) pacientes durante o después del tratamiento, y 2 (1,5%) de estos eventos fueron mortales. Cinco (3,8%) de estos eventos de EVO se presentaron en el plazo de 28 días de la última dosis de Mylotarg. Un evento de EVO se produjo más de 28 días después de la última dosis de Mylotarg y 1 de estos eventos se presentó pocos días después de haber comenzado un régimen de acondicionamiento para el HSCT. La mediana del tiempo desde la última dosis de Mylotarg hasta el comienzo de la EVO fue de 9 días (rango: 2-298 días). También se informó EVO en 2 pacientes que recibieron Mylotarg en terapia de seguimiento después de la recaída de la LMA luego del tratamiento con quimioterapia en el grupo de control del estudio del tratamiento de combinación. Estos dos pacientes presentaron EVO más de 28 días después de la última dosis de tratamiento con Mylotarg. Uno de estos pacientes presentó EVO 25 días después del HSCT posterior.

Se debe monitorear a los pacientes para detectar hepatotoxicidad tal como se recomienda en la Sección 4.4. Para el manejo terapéutico de los signos o síntomas de toxicidad hepática, es posible que se deba interrumpir o suspender la administración de Mylotarg (consulte la Sección 4.2).

Mielosupresión

En el estudio sobre el tratamiento de combinación en pacientes con LMA de novo no tratada anteriormente tratados con dosis fraccionadas de Mylotarg en combinación con quimioterapia, se observaron disminuciones de Grado 3/4 en los leucocitos, los neutrófilos y las plaquetas en 131 (100%), 124 (96,1%) y 131 (100%) pacientes, respectivamente.

Durante la fase de inducción, 109 (83,2%) y 99 (75,6%) pacientes presentaron una recuperación de las plaquetas a recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³, respectivamente. La mediana de los tiempos hasta la recuperación de las plaquetas a recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³ fue de 34 y 35 días, respectivamente. Durante la fase de Consolidación 1, 92 (94,8%) y 71 (73,2%) pacientes presentaron una recuperación de las plaquetas a recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³, respectivamente. La mediana de los tiempos hasta la recuperación de las plaquetas a recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³ fue de 32 y 35 días, respectivamente. Durante la fase de Consolidación 2, 80 (97,6%) y 70 (85,4%) pacientes presentaron una recuperación de las plaquetas a recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

respectivamente. La mediana de los tiempos hasta la recuperación de las plaquetas a recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³ fue de 36,5 y 43 días, respectivamente.

Se produjo trombocitopenia con recuentos de plaquetas <50.000/mm³ que persistieron durante 45 días después del comienzo del tratamiento en pacientes con respuesta (CR y remisión completa con recuperación de plaquetas incompleta [CRp, por sus siglas en inglés]) en 22 (20,4%) pacientes. La cantidad de pacientes con trombocitopenia persistente se mantuvo similar entre los ciclos de tratamiento (8 [7,4%] pacientes en la fase de inducción, 8 [8,5%] pacientes en la fase de Consolidación 1 y 10 [13,2%] pacientes en la fase de Consolidación 2).

Durante la fase de inducción, 121 (92,4%) y 118 (90,1%) pacientes presentaron una recuperación documentada de neutrófilos a un RAN de 500/mm³ y 1000/mm³, respectivamente. La mediana del tiempo hasta la recuperación de los neutrófilos a un RAN de 500/mm³ y 1000/mm³ fue de 25 días. En la fase de Consolidación 1 del tratamiento, 94 (96,9%) pacientes presentaron una recuperación de los neutrófilos a recuentos de 500/mm³ y 91 (94%) pacientes presentaron una recuperación a recuentos de 1000/mm³. La mediana de los tiempos hasta la recuperación de los neutrófilos a un RAN de 500/mm³ y 1000/mm³ fue de 21 y 25 días, respectivamente. En la fase de Consolidación 2 del tratamiento, 80 (97,6%) pacientes presentaron una recuperación de los neutrófilos a recuentos de 500/mm³ y 79 (96,3%) pacientes presentaron una recuperación a recuentos de 1000/mm³. La mediana de los tiempos hasta la recuperación de los neutrófilos a un RAN de 500/mm³ y 1000/mm³ fue de 22 y 27 días, respectivamente.

En el estudio sobre el tratamiento de combinación, en pacientes con LMA de novo tratados con dosis fraccionadas de Mylotarg en combinación con quimioterapia (N=131), 102 (77,9%) pacientes presentaron infecciones severas (Grado ≥3) de toda causa. Se informó la muerte relacionada con el tratamiento de 1 (0,8%) paciente, producto de un choque séptico. **Se notificó infección grave mortal en 2 (1,53%) pacientes del grupo de MYLOTARG y en 4 (2,92%) pacientes del grupo control.**

En el estudio sobre el tratamiento de combinación (N=131), se informaron eventos de sangrado/hemorragia de todos los grados y de Grado 3/4 en 118 (90,1%) y 27 (20,6%) pacientes, respectivamente. Los eventos más frecuentes de sangrado/hemorragia de Grado 3 fueron epistaxis (1,5%), hemoptisis (3,1%) y hematuria (2,3%). Se informaron eventos de sangrado/hemorragia de Grado 4 en 4 (3,1%) pacientes (hemorragia gastrointestinal, hemorragia y hemorragia alveolar pulmonar [2 pacientes]). Se informaron eventos mortales de sangrado/hemorragia en 3 (2,3%) pacientes (hematoma cerebral, hematoma intracraneal y hematoma subdural).

Para el manejo terapéutico de los pacientes con infección severa, sangrado/hemorragia u otros efectos de la mielosupresión, incluida la neutropenia severa o la trombocitopenia persistente, es posible que se deba postergar la dosis o suspender permanentemente el tratamiento con Mylotarg (consulte las Secciones 4.2 y 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Immunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad.

En los estudios clínicos de Mylotarg en pacientes con LMA recidivante o resistente al tratamiento, se evaluó la inmunogenicidad de Mylotarg mediante 2 ensayos de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA).

Los pacientes de los ensayos de Fase 2 no desarrollaron anticuerpos antimedamento (ADA) y solamente 2 pacientes de un ensayo de Fase 1 desarrollaron anticuerpos contra el complejo calicheamicina-enlazador, de los cuales 1 presentó una reducción en las concentraciones plasmáticas de hP67.6. En general, la tasa de incidencia de desarrollo de ADA después del tratamiento con Mylotarg fue <1% en los 4 estudios clínicos con datos sobre los ADA. Debido a la escasa cantidad de pacientes positivos para anticuerpos antimedamento, no es posible extraer conclusiones definitivas entre la presencia de anticuerpos y el posible efecto sobre la eficacia y seguridad.

La detección de ADA depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Es posible que la incidencia de la positividad para anticuerpos esté influenciada por varios factores, incluidos la metodología del ensayo, las concentraciones del medicamento circulante, el manejo de las muestras, el momento de la recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, puede conducir a errores comparar la incidencia de anticuerpos contra Mylotarg con la incidencia de anticuerpos contra otros productos.

4.9. Sobredosis

No se informaron casos de sobredosis con Mylotarg en la experiencia clínica. No se analizaron dosis únicas mayores que 9 mg/m² en adultos. El tratamiento de la sobredosis de Mylotarg debe constar de medidas de apoyo generales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: **Otros anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo fármaco**, código ATC: **L01FX02**

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La gemtuzumab ozogamicina es un ADC dirigido contra CD33. El gemtuzumab es un anticuerpo de inmunoglobulina de clase G y subtipo 4 (IgG4) humanizada que reconoce específicamente al CD33 humano. El segmento de anticuerpo (hP67.6) se une específicamente al antígeno CD33, una proteína de adherencia dependiente del ácido siálico, la cual se encuentra en la superficie de los blastos leucémicos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

mieloides y en las células normales inmaduras del linaje mielomonocítico, pero no en las células madre hematopoyéticas normales. La molécula pequeña, N-acetil gamma calicheamicina, es un producto natural semisintético citotóxico. La N-acetil gamma calicheamicina se encuentra unida de forma covalente al anticuerpo a través de un enlazador de ácido (4-(4'-acetilfenoxi) butanoico, AcBut. Los datos no clínicos indican que la actividad anticancerígena de la gemtuzumab ozogamicina se debe a la unión del ADC a las células tumorales de expresión de CD33, seguida por la internalización del complejo ADC-CD33 y la liberación intracelular de la N-acetil gamma calicheamicina dimetil hidracida mediante la escisión hidrolítica del enlazador. La activación de la N-acetil gamma calicheamicina dimetil hidracida induce roturas del ADN de doble cadena, lo cual induce posteriormente la detención del ciclo celular y la muerte celular apoptótica.

Los estudios *in vitro* han demostrado, además, que después de una dosis de 3 mg/m² se produjo la reexpresión de los lugares disponibles de CD33 cada 72 horas a niveles cercanos a aquellos anteriores al tratamiento antes de la dosis siguiente. Debido a esta observación, se planteó la hipótesis de que la administración repetida de dosis menores podría potenciar el proceso de internalización y, de este modo, la acumulación intracelular del medicamento y, a su vez, mejorar la seguridad en comparación con el régimen de dosificación no fraccionada más alta.

Eficacia y seguridad clínicas

Estudios de pacientes con LMA de novo no tratados anteriormente

La eficacia y seguridad de Mylotarg se evaluaron en un estudio multicéntrico, con aleatorización, abierto de Fase 3 (ALFA-0701) en el cual se comparó la incorporación de Mylotarg a un régimen de inducción de quimioterapia estándar de daunorubicina y citarabina (DA) en comparación con DA por sí solo. Los pacientes aptos tenían entre 50 y 70 años de edad y padecían LMA de novo no tratada anteriormente. **Los pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA, LMA3) y los pacientes con LMA procedente de un síndrome mielodisplásico (SMD) o LMA secundaria fueron excluidos del estudio.**

Se aleatorizó a los pacientes (1:1) a un tratamiento de inducción que constaba de DNR (60 mg/m² los Días 1 a 3) y AraC (200 mg/m² los Días 1 a 7) (DA) con (N=135) o sin (N=136) Mylotarg 3 mg/m² (hasta un máximo de un vial) los Días 1, 4, y 7. Los pacientes que no alcanzaran una respuesta después de la primera inducción podían recibir una segunda inducción con DNR y AraC solos. Los pacientes con respuesta se sometieron a una terapia de consolidación con 2 ciclos de tratamiento con DNR (60 mg/m² el Día 1 del ciclo de consolidación 1; 60 mg/m² los Días 1 y 2 del ciclo de consolidación 2) y AraC (1 g/m² cada 12 horas los Días 1 a 4) con o sin Mylotarg 3 mg/m² (hasta un máximo de un vial) el Día 1 según su aleatorización inicial. Los pacientes que presentaron remisión también eran aptos para un trasplante

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

alotéxico. Se recomendó un intervalo de al menos 2 meses entre la última dosis de Mylotarg y el trasplante.

El criterio de valoración primario fue la supervivencia libre de eventos (SLE). Los criterios secundarios de valoración incluyeron las tasas de CR y CRp, la supervivencia libre de recaídas (SLR), la supervivencia en general (OS, por sus siglas en inglés) y la seguridad de la combinación de DA con o sin Mylotarg.

En total, se aleatorizó a 271 pacientes en este estudio; 135 al tratamiento de inducción de 3+7 DA más dosis fraccionadas de $3 \text{ mg/m}^2 \times 3$ de Mylotarg y 136 a un tratamiento con 3+7 DA por sí solo (consulte la Sección 4.2). Se permitía un segundo ciclo de tratamiento de inducción con DA, pero sin Mylotarg, independientemente del grupo de aleatorización. Los pacientes de ambos grupos que no se sometieron a un segundo ciclo de tratamiento de inducción y que no alcanzaran una CR después de la inducción podían recibir un ciclo de rescate compuesto por idarubicina, AraC y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

Los pacientes con CR o CRp se sometieron a un tratamiento de consolidación con 2 ciclos de tratamiento que incluyó DNR y AraC con o sin Mylotarg según su aleatorización inicial. Los pacientes que presentaron remisión también eran aptos para un trasplante alotéxico. Se recomendó un intervalo de al menos 2 meses entre la última dosis de Mylotarg y el trasplante.

Se recopiló de manera retrospectiva datos de seguridad compuestos por los EAET seleccionados considerados más importantes para comprender el perfil de seguridad de Mylotarg además de todos los eventos adversos (EA) que condujeron a la interrupción permanente del tratamiento. Los EAET seleccionados constaban de hemorragias de todos los grados, EVO/SOS de todos los grados e infecciones severas.

En conjunto, la mediana de la edad de los pacientes era de 62 años y la mayoría de los pacientes (87,8%) presentó una escala de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS, por sus siglas en inglés) de 0 a 1 en el período inicial. Las características iniciales estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento, salvo el sexo, ya que se inscribió un mayor porcentaje de hombres en el grupo con Mylotarg (54,8%) que en el grupo con DA solo (44,1%). En general, el 59,0% y el 65,3% de los pacientes presentaron una enfermedad documentada de riesgo favorable/intermedio según las clasificaciones de riesgo de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la European LeukemiaNet (ELN) 2010, respectivamente. La expresión de CD33 en los blastos de la LMA según la citometría de flujo armonizada a partir de los resultados del laboratorio local se determinó en 194/271 (71,6%) pacientes en general. Pocos pacientes (13,7%) presentaron una expresión baja de CD33 (menos de un 30% de blastos).

El ensayo cumplió su propósito primario de demostrar que Mylotarg sumado en dosis fraccionadas ($3 \text{ mg/m}^2 \times 3$) a la quimioterapia de inducción estándar en los pacientes con LMA de novo no tratada previamente causaba una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la SLE. La mediana de la SLE

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

fue de 17,3 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%: 13,4; 30,0) en el grupo con Mylotarg en comparación con 9,5 meses (IC del 95%: 8,1; 12,0) en el grupo con DA solo; razón de riesgos instantáneos (HR) 0,562 (IC del 95%: 0,415; 0,762); valor p bilateral=0,0002 según la prueba de rango logarítmico. Los resultados de la SLE derivados de la evaluación del investigador se resumen en la Tabla 5, y el gráfico de Kaplan-Meier se muestra en la Figura 1.

Tabla 5. Resultados de Eficacia del Estudio ALFA-0701 (población con IDTm)

	Mylotarg + Daunorubicina + Citarabina	Daunorubicina + Citarabina
Supervivencia libre de eventos (según el Investigador)	N=135	N=136
Cantidad de eventos, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Mediana de la SLE en meses [IC del 95%] ^a	17,3 [13,4; 30,0]	9,5 [8,1; 12,0]
Probabilidad de SLE de 2 años [IC del 95%] ^b	42,1 [32,9; 51,0]	18,2 [11,1; 26,7]
Probabilidad de SLE de 3 años [IC del 95%] ^b	39,8 [30,2; 49,3]	13,6 [5,8; 24,8]
Razón de riesgos instantáneos [IC del 95%] ^c	0,562 [0,415; 0,762]	
valor p ^d	0,0002	
Supervivencia libre de recaídas (según el Investigador)	N=110	N=100
Cantidad de eventos, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Mediana de la SLR en meses [IC del 95%] ^a	28,0 [16,3; NE]	11,4 [10,0; 14,4]
Razón de riesgos instantáneos [IC del 95%] ^c	0,526 [0,362; 0,764]	
valor p ^d	0,0006	
Supervivencia en general	N=135	N=136
Cantidad de muertes, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Mediana de la OS en meses [IC del 95%] ^a	27,5 [21,4; 45,6]	21,8 [15,5; 27,4]
Razón de riesgos instantáneos [IC del 95%] ^c	0,807 [0,596; 1,093]	
valor p ^d	0,1646	
Tasa de respuesta (según el Investigador)	N=135	N=136
% de respuesta general [IC del 95%] ^e	81,5 [73,89; 87,64]	73,5 [65,28; 80,72]
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Diferencia de riesgo [IC del 95%] ^f	7,95 [-3,79; 19,85]	
valor p ^g	0,1457	

Según la definición primaria de la SLE: fechas de los eventos (fracaso de la inducción, recaída o muerte), determinadas según la evaluación del investigador.

La población con IDTm incluyó a todos los pacientes que se aleatorizaron, a menos que hubiesen revocado el consentimiento antes del comienzo del tratamiento, y que se analizaron según el grupo de aleatorización inicial.

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; CR=remisión completa; CRp=remisión completa con recuperación de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 5 mg

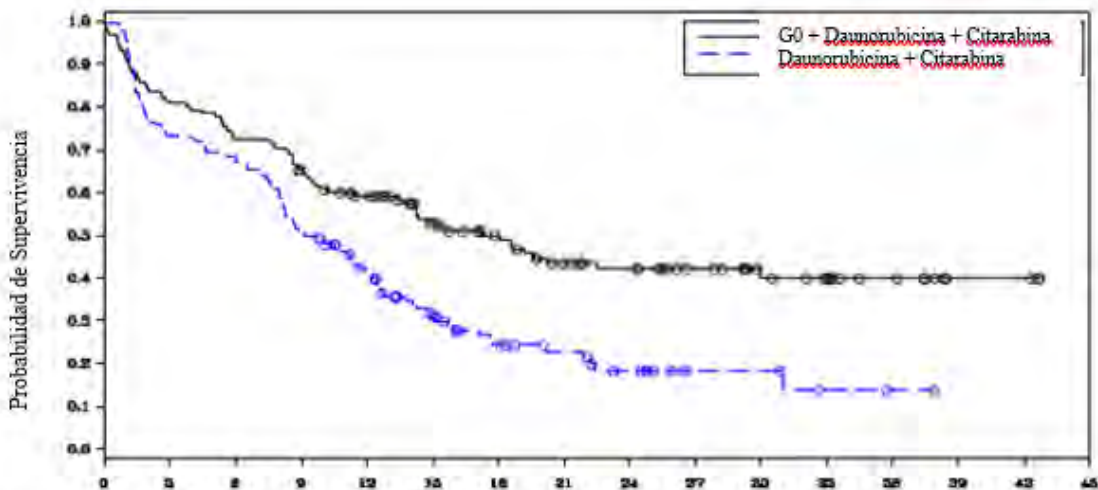
Tabla 5. Resultados de Eficacia del Estudio ALFA-0701 (población con IDTm)

	Mylotarg + Daunorubicina + Citarabina	Daunorubicina + Citarabina
--	---------------------------------------	----------------------------

plaquetas incompleta; SLE=supervivencia libre de eventos; IDTm=intención de tratar modificada; n=cantidad; N=cantidad; NE=no estimable; OS=supervivencia en general; SLR=supervivencia libre de recaídas.

- a. La mediana se calculó mediante el método de Kaplan-Meier; y el IC se basó en el método de Brookmeyer-Crowley con transformación log-log (doblemente logarítmica).
- b. Calculado a partir de curva de Kaplan-Meier. Probabilidad (%) calculada mediante el método producto-límite; IC calculado a partir de la transformación log-log de la probabilidad de supervivencia con una aproximación normal y la fórmula de Greenwood.
- c. Según el modelo de riesgos proporcionales de Cox frente a daunorubicina + citarabina.
- d. Valor p bilateral a partir de la prueba de rango logarítmico.
- e. Respuesta definida como CR+CRp.
- f. Diferencia general en la respuesta; IC basado en el método de Santner y Snell.
- g. Con base en la prueba exacta de Fisher.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Eventos (Población con IDTm)



+ En riesgo	Tiempo de supervivencia														
G0 + D + C	135	109	95	86	74	57	47	38	32	25	18	15	10	9	0
D + C	126	100	93	69	51	32	21	16	10	5	3	2	1	0	

Notas: Los círculos indican observaciones censuradas.
D + C significa Daunorubicina + Citarabina.

Abreviaturas: C=citarabina; D=daunorubicina; GO=gemtuzumab ozogamicina; IDTm=intención de tratar modificada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Administración en casos de LMA con citogenética de riesgo adverso

En los análisis de subgrupos del estudio ALFA-0701, la incorporación de Mylotarg a la quimioterapia de combinación estándar no mejoró la SLE en el subgrupo de pacientes con citogenética de riesgo adverso (HR: 1,11; IC del 95%: 0,63; 1,95). La SLE y la OS analizadas según la clasificación de riesgo citogenético y la clasificación de riesgo citogenético/molecular se presentan en la Tabla 6 y la Tabla 7.

Tabla 6. Supervivencia Libre de Eventos según las Clasificaciones de Riesgo de LMA (Población con IDTm)

	Mylotarg + Daunorubicina + Citarabina	Daunorubicina + Citarabina
Citogenética (Favorable/Intermedia), N	94	95
Cantidad de eventos, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Mediana de la SLE en meses [IC del 95%] ^{a,b}	22,5 [15,5; NE]	11,6 [8,3; 13,7]
Cociente de riesgos instantáneos ^c [IC del 95%] valor p ^d	0,460 [0,313; 0,676] <0,0001	
Citogenética (No Favorable), N	27	30
Cantidad de eventos, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Mediana de la SLE en meses [IC del 95%] ^{a,b}	4,5 [1,1; 7,4]	2,8 [1,6; 8,7]
Cociente de riesgos instantáneos ^c [IC del 95%] valor p ^d	1,111 [0,633; 1,949] 0,7151	
ELN (Favorable/Intermedia), n	86	91
Cantidad de eventos, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Mediana de la SLE en meses [IC del 95%] ^{a,b}	22,5 [15,5; NE]	12,2 [8,5; 14,3]
Cociente de riesgos instantáneos ^c [IC del 95%] valor p ^d	0,485 [0,325; 0,724] 0,0003	
ELN (Baja/Adversa), n	37	36
Cantidad de eventos, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Mediana de la SLE en meses [IC del 95%] ^{a,b}	7,4 [3,7; 14,3]	4,0 [1,7; 8,6]

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Tabla 6. Supervivencia Libre de Eventos según las Clasificaciones de Riesgo de LMA (Población con IDTm)

Cociente de riesgos instantáneos ^c [IC del 95%] valor p ^d	0,720 [0,430; 1,205] 0,2091	
--	--------------------------------	--

Método (A1): Tasa de eventos determinada según la evaluación del investigador

La población con intención de tratar modificada (IDTm) incluyó a todos los pacientes que se aleatorizaron, a menos que hubiesen revocado el consentimiento antes del comienzo del tratamiento, y que se analizaron según el grupo de aleatorización inicial;

Abreviaturas: LMA=leucemia mieloide aguda; IC=intervalo de confianza; SLE=supervivencia libre de eventos; ELN=European LeukemiaNet; KM=Kaplan-Meier; IDTm=intención de tratar modificada; n=cantidad; N=cantidad; NE=no estimable.

- a. Con base en el Método de Brookmeyer y Crowley con transformación log-log.
- b. Calculado a partir de la curva de KM.
- c. Con base en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.
- d. Valor p bilateral a partir de la prueba de rango logarítmico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Tabla 7. Supervivencia en General según las Clasificaciones de Riesgo de LMA del Estudio ALFA-0701 (Población con IDTm)

	Mylotarg + Daunorubicina + Citarabina	Daunorubicina + Citarabina
Citogenética (favorable/intermedia), N	94	95
Cantidad de muertes, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
Mediana de la OS en meses [IC del 95%] ^a	38,6 [24,4; NE]	26,0 [18,9; 39,7]
Cociente de riesgos instantáneos [IC del 95%] ^a	0,747 [0,511; 1,091]	
Valor p ^c	0,1288	
Citogenética (No Favorable), N	27	30
Cantidad de muertes, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
Mediana de la OS en meses [IC del 95%] ^a	12,0 [4,2; 14,2]	13,5 [9,4; 27,3]
Cociente de riesgos instantáneos [IC del 95%] ^b	1,553 [0,878; 2,748]	
Valor p ^c	0,1267	
ELN (Favorable/Intermedia), n	86	91
Cantidad de muertes, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
Mediana de la OS en meses [IC del 95%] ^a	45,6 [25,5; NE]	26,9 [19,3; 46,5]
Cociente de riesgos instantáneos [IC del 95%] ^b	0,730 [0,489; 1,089]	
Valor p ^c	0,1216	
ELN (Baja/Adversa), N	37	36
Cantidad de muertes, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
Mediana de la OS en meses [IC del 95%] ^a	13,2 [7,0; 18,5]	13,5 [10,8; 19,8]
Cociente de riesgos instantáneos [IC del 95%] ^b	1,124 [0,677; 1,867]	
Valor p ^c	0,6487	

El ensayo ALFA-0701 no se diseñó para evaluar de manera prospectiva el beneficio de Mylotarg en los subgrupos; los análisis se muestran solamente con fines descriptivos.

La población con IDTm incluyó a todos los pacientes que se aleatorizaron, a menos que hubiesen revocado el consentimiento antes del comienzo del tratamiento, y que se analizaron según el grupo de aleatorización inicial.

Abreviaturas: LMA=leucemia mieloide aguda; IC=intervalo de confianza; ELN=European LeukemiaNet; IDTm=intención de tratar modificada; n=cantidad; N=cantidad; NE=no estimable; OS=Supervivencia en General.

^a. La mediana se calculó mediante el método de Kaplan-Meier; y el IC se basó en el método de Brookmeyer y Crowley con transformación log-log.

^b. Según el modelo de riesgo proporcional de Cox frente a daunorubicina + citarabina.

^c. Valor p de 2 colas de la prueba de rango logarítmico.

Electrofisiología cardíaca

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado una prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con otros medicamentos que contienen calicheamicina. Cuando se administre MYLOTARG a pacientes que tienen antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QTc, que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y, en pacientes con alteraciones

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

electrolíticas, se debe realizar un electrocardiogramas (ECG) y una medición de electrolitos, antes del inicio del tratamiento y según sea necesario durante la administración.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La gentuzumab ozogamicina es un ADC compuesto por un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD33 (hP67.6) unido mediante enlace covalente al agente citotóxico N-acetil gamma calicheamicina. La farmacocinética (PK) de la gentuzumab ozogamicina se describe mediante la medición de las características PK del anticuerpo (hP67.6), además de los derivados de calicheamicina total y no conjugada. Dado que la fracción de hP67.6 confiere selectividad hacia el objetivo en la molécula intacta y que las pautas de Mylotarg se informan en términos de miligramos de proteína (hP67.6), los resultados de la concentración de hP67.6 se informan como mediciones primarias de la PK. Después unirse al objetivo, la gentuzumab ozogamicina se internaliza y libera la N-acetil calicheamicina mediante una escisión hidrolítica. La determinación de los parámetros PK de la calicheamicina no conjugada fue limitada debido a los bajos niveles de concentración sistémica.

No se han reunido datos clínicos sobre la PK con el régimen fraccionado; sin embargo, se ha simulado la PK mediante el modelo de PK poblacional. Si bien la dosis total del régimen de dosificación fraccionado corresponde a la mitad de la del régimen de dosificación original (9 frente a 18 mg/m²), el área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática en función del tiempo total pronosticada de hP67.6 durante el ciclo de tratamiento es del 25% y la concentración máxima observada (C_{máx}) es del 24%, de los valores del régimen de dosificación original de 9 mg/m², ya que la PK es no lineal. Cuando se administra gentuzumab ozogamicina en dosis de 3 mg/m² los Días 1, 4 y 7, se anticipa que la C_{máx} de hP67.6, que se presentaría al final de la perfusión, sea de 0,38 mg/L después de la primera dosis, y que aumente a 0,63 mg/L después de la tercera dosis.

Distribución

In vitro, la unión de N-acetil gamma calicheamicina dimetil hidracida a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente un 97%. *In vitro*, la N-acetil gamma calicheamicina dimetil hidracida es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp, por sus siglas en inglés). Mediante los análisis de PK poblacional, se descubrió que el volumen de distribución total del anticuerpo hP67.6 (suma de V1 [10 L] y V2 [15 L]) es de aproximadamente 25 L.

Biotransformación

Se anticipa que la vía metabólica principal de la gentuzumab ozogamicina sea la liberación hidrolítica de la N-acetil gamma calicheamicina dimetil hidracida. Los estudios *in vitro* demostraron que la N-acetil gamma calicheamicina dimetil hidracida se metaboliza extensamente, principalmente a través de la reducción no enzimática de la fracción de disulfuro. Se espera que la actividad (citotoxicidad) de los metabolitos resultantes se vea atenuada significativamente. En los pacientes, los niveles plasmáticos de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

calicheamicina no conjugada fueron bajos en general, con una media geométrica pronosticada de la $C_{m\acute{a}x}$ de 1,5 ng/mL (IC del 95%: 1,4; 1,6) después de la tercera dosis.

Eliminación

Según los análisis de PK poblacional, el valor de depuración (CL, por sus siglas en inglés) pronosticado de hP67.6 a partir del plasma fue de 3 L/h inmediatamente después de la primera dosis y, posteriormente, de 0,3 L/h. Se pronosticó que la vida media plasmática terminal ($t_{1/2}$) de hP67.6 sería de aproximadamente 160 horas en un paciente adulto de sexo masculino normal en el nivel de dosis recomendado (3 mg/m²) de Mylotarg.

Efecto de otros medicamentos sobre la gemtuzumab ozogamicina

In vitro, la N-acetil gamma calicheamicina dimetil hidracida se metaboliza principalmente mediante una reducción no enzimática. Por lo tanto, es poco probable que la administración simultánea de Mylotarg con inhibidores o inductores del citocromo (CYP) P450 o enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) metabolizadoras de medicamentos altere la exposición a la N-acetil gamma calicheamicina dimetil hidracida.

Según los análisis de PK poblacional, no se anticipa que la combinación de la gemtuzumab ozogamicina con hidroxiurea, DNR y AraC genere cambios clínicamente significativos en la PK de hP67.6 o la calicheamicina no conjugada.

Efecto de la gemtuzumab ozogamicina sobre otros medicamentos

Efecto sobre los sustratos del CYP

In vitro, la N-acetil gamma calicheamicina dimetil hidracida y la gemtuzumab ozogamicina mostraron un bajo potencial de inhibición de las actividades de la CYP1A2, la CYP2A6 (analizada solamente con gemtuzumab ozogamicina), la CYP2B6, la CYP2C8, la CYP2C9, la CYP2C19, la CYP2D6 y la CYP3A4/5 en concentraciones con relevancia clínica. In vitro, la N-acetil gamma calicheamicina dimetil hidracida y la gemtuzumab ozogamicina mostraron un bajo potencial de inducción de las actividades de la CYP1A2, la CYP2B6 y la CYP3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Efecto sobre los sustratos de la UGT

In vitro, la N-acetil gamma calicheamicina dimetil hidracida mostró un bajo potencial de inhibición de las actividades de la UGT1A1, la UGT1A4, la UGT1A6, la UGT1A9 y la UGT2B7 en concentraciones con relevancia clínica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Efecto sobre los sustratos transportadores de medicamentos

In vitro, la N-acetil gamma calicheamicina dimetil hidracida mostró un bajo potencial de inhibición de las actividades de la P-gp, la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM), la bomba de exportación de sales biliares (BESB), la proteína asociada a la resistencia a múltiples medicamentos (MRP, por sus siglas en inglés) 2, la proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE, por sus siglas en inglés) 1 y MATE2K, el transportador de aniones orgánicos (OAT, por sus siglas en inglés) 1 y OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés) 1 y OCT 2 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1 y OATP1B3 en concentraciones con relevancia clínica.

Efecto sobre AraC y DNR

Según los análisis de PK poblacional, no se anticipa que la combinación de la gemtuzumab ozogamicina con DNR y AraC genere cambios clínicamente significativos en la PK de estos agentes.

Farmacocinética en grupos específicos de sujetos o pacientes

Edad, raza y sexo

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, ni la edad, ni la raza ni el sexo afectan significativamente la distribución de Mylotarg.

Deterioro hepático

No se ha realizado ningún estudio formal de la PK de Mylotarg en pacientes con deterioro hepático.

Según un análisis de PK poblacional, no se espera que la eliminación de gemtuzumab ozogamicina (anticuerpos hP67.6 y calicheamicina no conjugada) resulte afectada por el estado de deterioro hepático leve o moderado, definido según el Grupo de Trabajo sobre la Disfunción Orgánica del Instituto Nacional del Cáncer (NCI ODWG, por sus siglas en inglés). El análisis incluyó a 405 pacientes en las siguientes categorías de estado de deterioro del NCI ODWG: leve (B1, n=58; B2, n=19), moderado (C, n=6) y función hepática normal (n=322). No se ha estudiado la PK de la gemtuzumab ozogamicina en pacientes con deterioro hepático severo (consulte la Sección 4.2).

Deterioro renal

No se ha realizado ningún estudio formal de la PK de la gemtuzumab ozogamicina en pacientes con deterioro renal.

Con base en el análisis de PK poblacional realizado en 406 pacientes, la eliminación de gemtuzumab ozogamicina en pacientes con deterioro renal leve (CL_{cr} 60-89 mL/min; n=149) o deterioro renal moderado (CL_{cr} 30-59 mL/min; n=47), fue similar a la de los pacientes con función renal normal ($CL_{cr} \geq 90$ mL/min; n=209). No se pudo evaluar el efecto del deterioro renal severo sobre la PK de la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

gemtuzumab ozogamicina, ya que solamente están disponibles los datos de un solo paciente (CLcr 15-29 mL/min; n=1).

Uso Geriátrico

La administración de Mylotarg en combinación con DNR y AraC en pacientes adultos con LMA de novo de diagnóstico reciente está respaldada por un ensayo controlado con aleatorización que incluyó a 50 pacientes de 65 años de edad y mayores. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Mylotarg en combinación con quimioterapia en pacientes pediátricos de <15 años de edad con LMA de novo de diagnóstico reciente.

5.3. Datos de seguridad preclínica

Toxicidad por dosis repetidas

Las principales toxicidades se produjeron en hígado, médula ósea y órganos linfoides, en los parámetros hematológicos (disminución de la masa de glóbulos rojos y de los recuentos de leucocitos, principalmente linfocitos), riñón, ojos y órganos reproductores masculinos y femeninos. Los efectos en hígado, riñón y órganos reproductores masculinos en ratas y en tejidos linfoides en monos (aproximadamente 18 veces para ratas y 36 veces para monos la exposición clínica en humanos después de la tercera dosis para humanos de 3 mg/m² según el AUC168) fueron irreversibles. Los efectos sobre los órganos reproductores femeninos y los ojos en monos fueron adversos en el estudio de 12 semanas (aproximadamente 193 y 322 veces, respectivamente, la exposición clínica en humanos después de la tercera dosis para humanos de 3 mg/m² según el AUC168). Se desconoce la relevancia de los hallazgos irreversibles en animales para los seres humanos. No se observaron efectos en el sistema nervioso en animales después de la administración de MYLOTARG. Se identificaron alteraciones del sistema nervioso en ratas con otros conjugados anticuerpo-calicheamicina.

Genotoxicidad

La gemtuzumab ozogamicina fue clastogénica in vivo en la médula ósea de los ratones con $\geq 22,1$ mg/m². Esto es coherente con la inducción conocida de roturas de ADN causada por la calicheamicina y otros antibióticos antitumorales de enedina. La N-acetil gamma calicheamicina dimetil hidracida (la citotoxina liberada) fue mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana inversa y clastogénica en el ensayo de micronúcleos in vitro en células TK6 humanas.

Carcinogenicidad

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

No se han realizado estudios formales de carcinogenicidad con la gemtuzumab ozogamicina. Luego de 6 semanas de administración de gemtuzumab ozogamicina a ratas, se observaron lesiones preneoplásicas (hiperplasia de células ovas mínimas a leve) en el hígado con $7,2 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ (aproximadamente 54 veces la exposición clínica humana después de la tercera dosis de 3 mg/m^2 con base en el ABC₁₆₈). No se observaron lesiones preneoplásicas ni neoplásicas en monos con hasta $22 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ (aproximadamente 115 veces la exposición clínica humana después de la tercera dosis de 3 mg/m^2 con base en el ABC₁₆₈). Se han observado lesiones preneoplásicas y neoplásicas en el hígado de ratas con otros conjugados anticuerpo-calicheamicina. **Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en animales para los seres humanos.**

Toxicidad reproductiva

En el estudio sobre la fertilidad femenina en el cual se aparearon ratas hembra tratadas con ratas macho no tratadas al final del período de dosificación, no se observaron efectos relacionados con la gemtuzumab ozogamicina sobre la cópula ni la fertilidad; sin embargo, se observaron cantidades levemente menores de cuerpos lúteos con $1,08 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ y una embriofetalidad mayor con $\geq 0,36 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en presencia de toxicidad materna. Se observaron hallazgos relacionados con la gemtuzumab ozogamicina en el tracto reproductivo de los monos hembra luego de 12 semanas de dosificación con $\geq 2,2 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ (atrofia de los ovarios, el oviducto, el útero y el cuello uterino; aproximadamente 66 veces la exposición clínica humana después de la tercera dosis de 3 mg/m^2 con base en el ABC₁₆₈). Los hallazgos en el tracto reproductivo de las hembras fueron adversos con $\geq 6,6 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ (aproximadamente 193 veces la exposición clínica humana después de la tercera dosis de 3 mg/m^2 con base en el ABC₁₆₈) debido al potencial anticipado de alteración o pérdida del ciclo menstrual normal y, por consiguiente, la función reproductiva normal.

En el estudio sobre la fertilidad masculina en el cual se aparearon ratas macho tratadas con ratas hembra no tratadas al final del período de dosificación, los efectos relacionados con la gemtuzumab ozogamicina sobre la reproducción masculina incluyeron disminuciones de las espermatogonias y los espermátocitos, disminuciones de las espermátidas testiculares y el espermato epididimal, vacuolización del núcleo de las espermátidas y/o aspecto de células gigantes con $\geq 0,12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$. Otros hallazgos incluyeron efectos sobre los testículos ($\geq 0,12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$) y los epidídimos ($\geq 0,36 \text{ mg/m}^2/\text{día}$); ambos órganos eran macroscópicamente pequeños y su peso era inferior, y, además mostraron una menor fertilidad ($1,08 \text{ mg/m}^2/\text{día}$). Cuando se aparearon ratas macho nuevamente, luego de un período de 9 semanas sin dosificación, los efectos sobre el espermato y la fertilidad fueron peores, pero hubo una recuperación parcial de las espermatogonias y los espermátocitos en los testículos. En el estudio de toxicidad de 6 semanas con gemtuzumab ozogamicina, se observaron efectos sobre los órganos reproductores masculinos (testículos, epidídimo y glándulas mamarias) con $\geq 2,4 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ (aproximadamente 18 veces la exposición clínica en seres humanos después de la tercera dosis humana de 3 mg/m^2 con base en el ABC).

Los efectos sobre los órganos reproductores masculinos de las ratas fueron parcialmente reversibles o no reversibles luego de un período de 4 semanas sin dosificación. Los efectos sobre los órganos reproductores masculinos en un estudio de toxicidad de 6 semanas incluyeron hallazgos en los testículos y los epidídimos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

y disminución del peso medio de los testículos con 18 mg/m²/semana (aproximadamente 81 veces la exposición clínica humana después de la tercera dosis humana de 3 mg/m² con base en el ABC₁₆₈). Durante el estudio de 12 semanas en monos, se observaron hallazgos adversos en el tracto reproductivo de los machos sexualmente maduros con $\geq 2,2$ mg/m²/semana (aproximadamente 66 veces la exposición clínica humana después de la tercera dosis de 3 mg/m² con base en el ABC₁₆₈); estos hallazgos incluyeron una degeneración evidente de los túbulos seminíferos de los testículos; restos mínimos o leves de células luminales y oligospermia y una degeneración epitelial mínima a moderada en el epidídimo; y atrofia epitelial leve, ectasia ductal leve y estasis espermática mínima o leve en la vesícula seminal.

Toxicidad del desarrollo

En un estudio sobre el desarrollo embrionario en ratas, las hembras preñadas recibieron dosis intravenosas diarias de hasta 1,2 mg/m²/día de gemtuzumab ozogamicina durante el período de organogénesis. Se observó un menor peso corporal fetal, una mayor incidencia de costillas onduladas y una menor incidencia de osificación esquelética fetal con $\geq 0,15$ mg/m²/día. Se observó un aumento de la embriofetalidad y las anomalías morfológicas fetales (malformaciones digitales, ausencia del arco aórtico, anomalías en los huesos largos de las extremidades anteriores, escápula desviada, ausencia de centro vertebral y esternones fusionados) con 0,36 mg/m²/día. También se observó una mayor embriofetalidad en presencia de toxicidad materna con $\geq 0,36$ mg/m²/día en los estudios sobre la fertilidad femenina y el desarrollo embrionario inicial. Todas las dosis con efectos embriofetales se observaron en presencia de toxicidad materna. La dosis más baja con efectos embriofetales en las ratas (0,15 mg/m²/día) fue de 9,7 veces la exposición clínica humana después de la tercera dosis humana de 3 mg/m² con base en el ABC₁₆₈.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Según lo aprobado en el registro sanitario

6.2. Incompatibilidades

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3. Período de eficacia

Viales sin abrir

60 meses almacenado en refrigeración (entre 2 °C y 8 °C) y protegido de la luz.

Solución reconstituida y diluida

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Después de su reconstitución y dilución, la solución debe protegerse de la luz y administrarse inmediatamente.

Según lo aprobado en el registro sanitario

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

Viales sin abrir

Mantenga refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).

No congele.

Conserve el vial en su caja original para protegerlo de la luz.

Para conocer las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución y durante la dilución, consulte la Sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Según lo aprobado en el registro sanitario

6.6. Precauciones especiales para la eliminación y otro tipo de manipulación

Utilice una técnica aséptica adecuada para los procedimientos de reconstitución y dilución. Mylotarg es sensible a la luz y se debe proteger de la luz ultravioleta durante la reconstitución, la dilución y la administración.

Reconstitución

- Calcule la dosis (mg) de Mylotarg necesaria.
- Antes de la reconstitución, espere hasta que el vial alcance la temperatura ambiente (menos de 25 °C) durante aproximadamente 5 minutos. Reconstituya cada vial de 5 mg con 5 mL de agua para inyección para obtener una solución de un solo uso de 1 mg/mL de gemtuzumab ozogamicina.
- Revuelva lentamente el vial para facilitar la disolución. No agite.
- Inspeccione la solución reconstituida para identificar material particulado y decoloración. La solución reconstituida puede contener partículas de color blanco a blancuzco, opacas a translúcidas y amorfas a similares a la fibra.
- Mylotarg no contiene preservantes bacteriostáticos.
- Si la solución reconstituida no se puede administrar de inmediato, se puede almacenar en el vial original durante un máximo de **16** horas en refrigeración (entre 2 °C y 8 °C) **o hasta un máximo** de 3 horas a temperatura ambiente (menos de **30** °C). Proteja el producto de la luz y no lo congele.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Dilución

- Calcule el volumen requerido de la solución reconstituida que se necesite para obtener la dosis adecuada según el área de superficie corporal del paciente. Extraiga esta cantidad del vial con una jeringa. Los viales de Mylotarg contienen 5 mg del medicamento sin sobrellenado. Cuando se reconstituye a una concentración de 1 mg/mL según las instrucciones, el contenido extraíble del vial es de 4,5 mg (4,5 mL). Protéjalo de la luz. Deseche la solución reconstituida no administrada que haya quedado en el vial.
- Las dosis se deben mezclar a una concentración de entre 0,075 mg/mL y 0,234 mg/mL según las siguientes instrucciones:
 - Las dosis inferiores a 3,9 mg se deben preparar para su administración con una jeringa. Agregue la solución de Mylotarg reconstituida a una jeringa con una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%) hasta una concentración final de entre 0,075 mg/mL y 0,234 mg/mL. Protéjalo de la luz.
 - Las dosis mayores o iguales a 3,9 mg se deben diluir en una jeringa o una bolsa intravenosa en un volumen adecuado de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%) para asegurar una concentración final de entre 0,075 mg/mL y 0,234 mg/mL. Protéjalo de la luz.
- Invierta suavemente el recipiente de perfusión para mezclar la solución diluida. No agite.
- Después de la dilución con solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%), la solución de Mylotarg se debe inyectar de inmediato. Si no se administra de inmediato, la solución diluida se puede almacenar por hasta 18 horas en refrigeración (entre 2 °C y 8 °C) desde el momento de la primera punción del vial inclusive hasta 6 horas a temperatura ambiente (a menos de **30 ~~25~~ °C**). **El tiempo permitido a temperatura ambiente (por debajo de 30°C) incluye el tiempo requerido para la preparación de la solución diluida, equilibrado, si es necesario, y administración al paciente. El tiempo máximo desde la preparación de la solución diluida hasta la administración no debe exceder las 24 horas. Proteger de la luz y no congelar.**
- Se recomienda que el envase de perfusión sea de cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés) con di(2-etilhexil) ftalato (DEHP, por sus siglas en inglés) o poliolefina (polipropileno y/o polietileno).

Administración

- Se debe filtrar la solución diluida. Se debe utilizar un filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 micrones de baja unión a proteínas en línea para la perfusión de Mylotarg.
- Las dosis administradas con jeringa deben emplear líneas de perfusión de orificio pequeño (Microbore) con filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 micrones de baja unión a proteínas.
- Durante la perfusión, la bolsa intravenosa o las jeringas deben protegerse de la luz con una cubierta que bloquee la luz (incluida la luz ultravioleta). No es necesario que la línea de perfusión esté protegida contra la luz.
- Inyecte la solución diluida durante 2 horas. **La perfusión se debe completar antes de que finalice el periodo de conservación permitido de 6 horas de la solución diluida a temperatura ambiente (por debajo de 30°C).**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MYLOTARG LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA
PARA PERFUSIÓN 5 mg**

- Se recomiendan líneas de perfusión hechas de PVC (con o sin DEHP) ni de polietileno.

No mezcle Mylotarg ni lo administre en perfusión con otros medicamentos.

Consulte también la Sección 6.3 para ver información sobre la dilución, el almacenamiento y la perfusión.

Eliminación

Se deben seguir los procedimientos de eliminación de desperdicios tóxicos para medicamentos anticancerígenos.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDSv4.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Teléfono: 2-22412035