

10.02.2025

Листок-вкладыш – информация для пациента

Милотарг[®], 5 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Действующее вещество: гемтузумаб озогамицин

Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу или медицинской сестре.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу или медицинской сестре. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Милотарг[®], и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата Милотарг[®].
3. Применение препарата Милотарг[®].
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Милотарг[®].
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

1. Что из себя представляет препарат Милотарг[®], и для чего его применяют

Препарат Милотарг[®] содержит действующее вещество гемтузумаб озогамицин. Оно относится к группе противоопухолевых лекарственных препаратов, которые состоят из моноклонального антитела, связанного с веществом, предназначенным для уничтожения опухолевых клеток. Моноклональное антитело доставляет это вещество в опухолевые клетки. Моноклональное антитело — это белок, распознающий определенные опухолевые клетки.

Показания к применению

Препарат Милотарг[®] применяется для лечения определенного типа злокачественного поражения крови, называемого острым миелоидный лейкоз (ОМЛ), при котором костный мозг образует патологически измененные белые клетки крови. Препарат Милотарг[®] предназначен для лечения ОМЛ у пациентов в возрасте от 15 лет и старше, которые ранее не получали другое лечение. Препарат Милотарг[®] не предназначен для применения у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чем следует знать перед применением препарата Милотарг[®]

Противопоказания

Не применяйте препарат Милотарг[®]:

- если у Вас аллергия на гемтузумаб озогамицин или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша).

Особые указания и меры предосторожности

Перед применением препарата Милотарг® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

При первом применении данного лекарственного препарата и во время лечения **сообщите Вашему лечащему врачу или медицинской сестре**, если у Вас:

- **Имеются в настоящее время или имелись в прошлом проблемы с печенью:** во время или после завершения лечения препаратом Милотарг® возможно возникновение потенциально угрожающего жизни состояния, называемого «веноокклюзионная болезнь печени», при котором происходит повреждение и закупорка тромбами кровеносных сосудов печени. Это может привести к задержке жидкости, быстрому увеличению массы тела, увеличению размера печени (которое может быть болезненным) и избыточному скоплению жидкости в брюшной полости (асцит).
- **Аллергическая реакция:** во время или вскоре после инфузии препарата Милотарг® при дыхании у Вас возникает высокий свистящий звук (свистящее дыхание), затрудненное дыхание, одышка или кашель со слизью или без нее, крапивница, зуд, отек или ощущение жара и озноба (признаки инфузионной реакции).
- **Инфекция:** у Вас имеется или Вы предполагаете, что у Вас имеется инфекция; у Вас появились озноб или дрожь, Вы чувствуете жар или у Вас поднялась температура. Некоторые инфекции могут быть серьезными и опасными для жизни.
- **Кровотечение:** у Вас возникло необычное кровотечение (кашель с кровью, черный дегтеобразный стул), появилась кровоточивость десен, стали легко образовываться синяки или часто возникать носовые кровотечения.
- **Анемия:** у Вас возникают головные боли, чувство усталости, головокружение или бледность.
- **Инфузионная реакция:** во время или вскоре после инфузии препарата Милотарг® у Вас появились такие симптомы, как головокружение, снижение мочеиспускания, спутанность сознания, рвота, тошнота, отечность, одышка или нарушения сердечного ритма (это потенциально опасное для жизни осложнение, известное как «синдром лизиса опухоли»).

Дети и подростки

Не применяйте препарат у детей в возрасте от 0 до 15 лет вследствие риска неэффективности и вероятной небезопасности (безопасность и эффективность применения препарата Милотарг® у детей в возрасте до 15 лет не установлены).

Другие препараты и препарат Милотарг®

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы применяете, недавно применяли или можете начать применять какие-либо другие препараты. Это относится в том числе к препаратам растительного происхождения и другим препаратам, которые Вы приобретаете без рецепта.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Вам следует избегать беременности или зачатия ребенка в связи с возможным неблагоприятным воздействием препарата Милотарг® на неродившегося ребенка.

Женщины должны применять 2 эффективных метода контрацепции во время лечения препаратом Милотарг® и в течение не менее 7 месяцев после введения последней дозы препарата. Немедленно сообщите лечащему врачу, если Вы забеременели во время лечения этим препаратом.

Мужчинам, чьи партнерши могут забеременеть, следует применять 2 эффективных метода контрацепции во время лечения препаратом Милотарг® и в течение не менее 4 месяцев после введения последней дозы препарата. Немедленно сообщите лечащему врачу, если Ваша партнерша забеременела во время прохождения Вами курса лечения этим препаратом.

Если Вам необходимо лечение препаратом Милотарг®, Вы должны прекратить грудное вскармливание во время лечения данным препаратом и, по меньшей мере, в течение 1 месяца после применения последней дозы препарата. Это связано с отсутствием данных о способности препарата Милотарг® проникать в грудное молоко. Обсудите это со своим лечащим врачом.

Перед началом лечения и мужчинам, и женщинам следует получить рекомендации по сохранению репродуктивной функции.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Исследований по влиянию препарата Милотарг® на способность управлять автотранспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Сообщалось о повышенной утомляемости у пациентов во время лечения препаратом Милотарг®. В связи с этим соблюдайте осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с механизмами.

Препарат Милотарг® содержит натрий

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

3. Применение препарата Милотарг®

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Рекомендуемая доза

Лечащий врач определит правильную дозу и сколько курсов лечения Вы должны получить. Лечащий врач может изменить назначенную Вам дозу, приостановить или полностью прекратить лечение препаратом Милотарг® в случае появления у Вас определенных нежелательных реакций.

Лечащий врач может уменьшить назначенную Вам дозу в зависимости от ответа на лечение.

Путь и (или) способ введения

Врач или медицинская сестра будут вводить Вам препарат Милотарг® через капельницу в вену (внутривенная инфузия) постепенно в течение 2-х часов.

Перед введением препарата Милотарг® Вам могут давать определенные лекарственные препараты для уменьшения симптомов инфузионных реакций, таких как лихорадка и озноб, которые возникают во время инфузии или вскоре после ее завершения.

Продолжительность терапии

Ваш лечащий врач определит необходимую длительность применения данного препарата.

Во время лечения лечащий врач будет назначать анализ крови, чтобы проверить на нежелательные реакции и наличие ответа на лечение.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам препарат Милотарг® может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Некоторые нежелательные реакции могут быть серьезными и могут возникать во время или после лечения препаратом Милотарг®. **Немедленно обратитесь к лечащему врачу** или медицинской сестре, если у Вас появятся какие-либо из перечисленных ниже серьезных нежелательных реакций (см. также раздел 2 «О чем следует знать перед применением препарата Милотарг®»).

- **Проблемы с печенью**
Немедленно сообщите Вашему врачу, если Вы заметите быстрое увеличение массы тела, у Вас появится боль в правой верхней части живота, симптомы накопления жидкости в организме, сопровождаемые увеличением размера живота. Врач может назначить анализы крови и выявить отклонения от нормы биохимических показателей функции печени, которые могут являться признаками потенциально угрожающего жизни состояния, называемого «веноокклюзионная болезнь печени».
- **Кровотечение (признак низкого количества клеток крови, известных как тромбоциты)**
Немедленно сообщите Вашему врачу, если у Вас легко образуются синяки или часто возникают носовые кровотечения, или у Вас появился черный дегтеобразный стул, кашель с кровью, кровянистая мокрота, чувство головокружения, обморочное состояние или спутанность сознания.
- **Инфекции (признаки низкого количества белых клеток крови, известных как нейтрофилы)**
Некоторые инфекции могут быть серьезными, вызываться вирусами или бактериями или возникать по другим причинам, которые могут угрожать жизни.
- **Осложнение, известное как синдром лизиса опухоли**
Немедленно сообщите Вашему врачу, если у Вас появились такие симптомы, как головокружение, уменьшение количества мочеиспусканий, спутанность сознания, рвота, тошнота, отеки, одышка или нарушения сердечного ритма.
- **Инфузионные реакции**
Лекарственные препараты этого типа (моноклональные антитела) могут вызывать инфузионные реакции, такие как сыпь, одышка, затрудненное дыхание, ощущение сдавленности в грудной клетке, озноб или лихорадка и боль в спине.

Возможные нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при применении препарата Милотарг®

Очень часто – могут возникать более чем у 1 человека из 10:

- инфекции (включая серьезные инфекции);
- снижение количества клеток крови, отвечающих за свертываемость крови (тромбоцитов);
- снижение количества белых клеток крови (лейкоцитов), что может привести к слабости и склонности к развитию инфекций;

- снижение количества красных кровяных клеток (анемия), что может привести к повышенной утомляемости и одышке;
- повышение уровня сахара в крови;
- снижение аппетита;
- головная боль;
- учащенное сердцебиение;
- кровотечение;
- пониженное артериальное давление;
- повышенное артериальное давление;
- одышка;
- рвота;
- диарея;
- боль в животе;
- тошнота;
- воспаление полости рта;
- запор;
- отклонения от нормы биохимических показателей функции печени (которые могут являться признаками поражения печени);
- кожная сыпь;
- повышение температуры;
- избыток жидкости в тканях организма, вызывающий отечность рук и ног (отек);
- повышенная утомляемость;
- озноб;
- изменение уровней различных ферментов в крови (может быть обнаружено по результатам анализов крови);
- увеличенное время свертывания крови (что может привести к увеличению длительности кровотечения);
- высокий уровень мочевой кислоты в крови.

Часто – могут возникать не более чем у 1 человека из 10:

- признаки инфузионной реакции, такие как сыпь, одышка, затрудненное дыхание, ощущение сдавленности в грудной клетке, озноб или повышение температуры, боль в спине во время или после инфузии препарата Милотарг®;
- признаки увеличения печени (гепатомегалия), например увеличение живота;
- нарушение функции печени;
- избыточное скопление жидкости в брюшной полости/желудке;
- нарушение пищеварения;
- воспалительное заболевание пищевода (эзофагит);
- веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ), которая включает такие признаки, как увеличение печени, боль в верхней правой части живота, пожелтение кожи и белков глаз, скопление жидкости в брюшной полости, увеличение массы тела, отклонение от нормы биохимических показателей функции печени;
- пожелтение кожи или белков глаз, вызванное нарушением функции печени или крови (желтуха);
- покраснение кожи;
- кожный зуд;
- органная недостаточность.

Нечасто – могут возникать не более чем у 1 человека из 100:

- печеночная недостаточность;

- синдром Бадда — Киари, который включает такие симптомы, как боль в верхней правой части живота, патологическое увеличение печени и (или) скопление жидкости в брюшной полости, связанное с образованием тромбов в печени; симптомы также могут включать чувство тошноты и (или) рвоту.

Неизвестно – исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно:

- воспаление легких, вызывающее кашель и затрудненное дыхание (интерстициальная пневмония);
- воспаление кишечника в сочетании с низким количеством белых клеток крови (лейкоцитов);
- воспаление мочевого пузыря, приводящее к кровотечению из мочевого пузыря.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или медицинской сестрой. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств – членов Евразийского экономического союза (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Адрес электронной почты: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Казахстан

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

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

Тел.: +7 (7172) 235-135

Адрес электронной почты: farm@dari.kz

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

5. Хранение препарата Милотарг®

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на картонной пачке/флаконе после «Годен до».

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

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

Не выбрасывайте (не выливайте) препарат в канализацию, водопровод. Уточните у Вашего врача, как следует утилизировать (уничтожить) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат Милотарг® содержит

- Действующим веществом является гемтузумаб озогамицин.
- Каждый флакон с лиофилизатом содержит 5,0 мг гемтузумаба озогамицина.
- После восстановления в 1 мл концентрированного раствора содержится 1 мг гемтузумаба озогамицина.
- Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: сахароза, декстран 40, натрия хлорид, натрия фосфат однозамещенный моногидрат, натрия фосфат двузамещенный безводный.

Препарат Милотарг® содержит натрий (см. раздел 2).

Внешний вид препарата Милотарг® и содержимое упаковки

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Белая или почти белая пористая масса или порошок.

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

1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

Держатель регистрационного удостоверения

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

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

Тел.: +1 (212) 733-23-23

Производитель, ответственный за выпускающий контроль качества

Фармация и Апджон Кампани ЭлЭлСи, США

Pharmacia & Upjohn Company LLC

7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan (MI) 49001, USA

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к местному представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

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

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Адрес электронной почты: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан

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

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

Тел.: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Адрес электронной почты: PfizerKazakhstan@pfizer.com

Листок-вкладыш пересмотрен

Прочие источники информации

Подробные сведения о данном препарате содержатся на веб-сайте Союза <http://eec.eaeunion.org/>.

(линия отрыва или отреза)

Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников:

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

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

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

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

Режим дозирования

Индукционная терапия

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

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

Консолидирующая терапия

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

Таблица 1. Режимы дозирования препарата Милотарг® в комбинации с химиотерапией

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

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

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

Коррекция дозы и схемы лечения

Коррекция схемы лечения при выявлении гиперлейкоцитоза

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

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

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

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

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

Коррекция дозы при возникновении нежелательных лекарственных реакций

Коррекция дозы препарата Милотарг® рекомендуется на индивидуальной основе с учетом безопасности и переносимости. Для лечения некоторых нежелательных лекарственных реакций может потребоваться временная или полная отмена препарата Милотарг®.

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

Таблица 3. Изменения дозы при гематологических и негематологических токсических реакциях

Гематологические и негематологические токсические реакции	Коррекция дозы
Постоянная тромбоцитопения (тромбоциты на уровне менее 100 000/мм ³ на момент запланированного начала консолидирующего курса)	<ul style="list-style-type: none"> • Отложить начало консолидирующего курса. • Если количество тромбоцитов восстанавливается до уровня 100 000/мм³ или выше в течение 14 дней после запланированной даты начала консолидирующего курса: начать консолидирующий курс терапии (как описано в таблице 1). • Если количество тромбоцитов восстанавливается до уровня менее 100 000/мм³ и 50 000/мм³ или выше в течение 14 дней после запланированной даты начала консолидирующего курса: не следует возобновлять терапию препаратом Милотарг®, и курс консолидирующей терапии должен состоять только из DNR и AraC. • Если количество тромбоцитов остается на уровне менее 50 000/мм³ в течение более 14 дней следует пересмотреть курс консолидирующей терапии и выполнить аспирацию костного мозга (АКМ) для повторной оценки состояния пациента.
Постоянная нейтропения	<ul style="list-style-type: none"> • Если количество нейтрофилов не восстанавливается до уровня более 500/мм³ в течение 14 дней после запланированной даты начала консолидирующего цикла (14 дней после гематологического восстановления после предыдущего цикла), следует прекратить применение препарата Милотарг® (не следует применять препарат Милотарг® в рамках консолидирующих циклов).
Веноокклюзионная болезнь/синдром синусоидальной обструкции (ВОБ/ССО)	<ul style="list-style-type: none"> • Следует прекратить применение препарата Милотарг®.
Уровень общего билирубина выше 2 × ВГН и уровень АСТ и/или АЛТ выше 2,5 × ВГН	<ul style="list-style-type: none"> • Следует временно прекратить применение препарата Милотарг® до снижения уровня общего билирубина до величины, меньшей или равной 2 × ВГН, и уровня АСТ и АЛТ до величины, меньшей или равной 2,5 × ВГН, перед введением каждой дозы. • Следует рассмотреть возможность пропуска запланированной дозы, если задержка составляет более 2 дней между последовательными инфузиями.
Инфузионные реакции	<ul style="list-style-type: none"> • Следует прекратить инфузию и назначить надлежащее медикаментозное лечение на основании

	<p>степени тяжести симптомов. Необходимо следить за состоянием пациентов, пока признаки и симптомы не разрешатся полностью, тогда инфузию можно будет возобновить.</p> <ul style="list-style-type: none"> • При тяжелых или угрожающих жизни инфузионных реакциях необходимо рассмотреть полное прекращение терапии.
Другие тяжелые или угрожающие жизни негематологические токсические реакции	<ul style="list-style-type: none"> • Следует временно прекратить применение препарата Милотарг[®], пока степень тяжести реакции не станет не более чем легкой. • Следует рассмотреть возможность пропуска запланированной дозы, если задержка составляет более 2 дней между последовательными инфузиями.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов (≥ 65 лет) коррекция дозы препарата Милотарг[®] не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени, определяемой общим содержанием билирубина $\leq 2 \times$ верхняя граница нормы (ВГН) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)/аланинаминотрансферазы (АЛТ) $\leq 2,5 \times$ ВГН, коррекция дозы препарата Милотарг[®] не требуется. Следует отложить терапию препаратом Милотарг[®] до восстановления общего билирубина на уровне $\leq 2 \times$ ВГН и АСТ и АЛТ на уровне $\leq 2,5 \times$ ВГН перед введением каждой дозы (см. таблицу 3). Препарат Милотарг[®] не изучался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени.

Инструкции по приготовлению препарата перед введением

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

Приготовление концентрата (восстановленного раствора)

- Рассчитывают необходимую дозу (мг) препарата Милотарг[®].
- Перед восстановлением флакону дают нагреться до комнатной температуры (ниже 30 °С) в течение приблизительно 5 минут. Восстанавливают содержимое каждого флакона, содержащего 5 мг, с помощью 5 мл стерильной воды для инъекций для получения раствора для однократного применения, содержащего 1 мг/мл гемтузумаба озогамидина.
- Аккуратно покачать флакон вращательными движениями. Не встряхивать.
- Проводят проверку восстановленного раствора на наличие твердых частиц и изменение окраски. Восстановленный раствор представляет собой прозрачную или опалесцирующую от бесцветного до коричневатого-желтого цвета жидкость, практически

свободную от посторонних частиц, и может содержать небольшие непрозрачные или полупрозрачные, аморфные или волокнистые частицы белого или почти белого цвета.

- Препарат Милотарг® не содержит бактериостатических консервантов.
- Если восстановленный раствор не может быть использован немедленно, он может храниться в исходном флаконе до 16 часов в холодильнике (2-8 °С) или до 3 часов при комнатной температуре (ниже 30 °С). Защищать от воздействия света и не замораживать.

Приготовление раствора для инфузии

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

Введение

- Требуется фильтрация разведенного раствора. При инфузии препарата Милотарг® следует использовать встроенный фильтр из полиэфирсульфона (ПЭС) 0,2 мкм с низким связыванием белков.
- При введении дозы через шприц следует использовать системы для инфузий малого диаметра (микрокапиллярные) со встроенным фильтром из полиэфирсульфона (ПЭС) 0,2 мкм с низким связыванием белков.
- Во время инфузии пакет для внутривенного вливания или шприцы должны быть защищены от воздействия света с помощью светоизолирующего (включая ультрафиолетовое излучение) покрытия. Инфузионную систему нет необходимости защищать от воздействия света.

- Разведенный раствор вводят в течение 2 часов. Инфузия должна быть завершена до окончания допустимого 6-часового хранения разведенного раствора при комнатной температуре (ниже 30 °С).
- Рекомендуется использовать инфузионные системы, изготовленные из ПВХ (содержащие или не содержащие ДЭГФ), полиуретана или полиэтилена.

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

Утилизация

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

Срок годности и условия хранения

Невскрытый флакон

5 лет.

Восстановленный раствор (концентрат)

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

С микробиологической точки зрения, если метод восстановления не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению. Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение восстановленного раствора лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.

Разведенный раствор

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

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

Передозировка

Случаев передозировки препаратом Милотарг® в рамках клинического опыта применения не зарегистрировано. Введение одной дозы, превышающей 9 мг/м², взрослым пациентам не исследовали. Медицинская помощь при передозировке препаратом Милотарг® должна включать общую поддерживающую терапию.