

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MYLOTARG 5 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 5 mg gemtuzumabu ozogamycyny.

Po rekonstytucji (patrz punkt 6.6) 1 ml stężonego roztworu zawiera 1 mg gemtuzumabu ozogamycyny.

Gemtuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciało-lek (ADC) składającym się z przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD33 [hP67.6; rekombinowanej humanizowanej immunoglobuliny (Ig) G4, przeciwciała kappa wytwarzane przez hodowlę komórek ssaków w komórkach NS0], które jest kowalencyjnie związane z substancją cytotoksyczną N-acetylo-gamma-kalicheamycyną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Bryła lub proszek o barwie białej lub prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy MYLOTARG jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygeny CD-33 (AML, ang. acute myeloid leukaemia) *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. acute promyelocytic leukaemia) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy MYLOTARG należy podawać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych oraz w miejscu umożliwiającym natychmiastowe wykonanie zabiegów resuscytacyjnych w pełnym zakresie.

Produkt MYLOTARG należy stosować wyłącznie u pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej.

Na godzinę przed podaniem dawki produktu MYLOTARG zaleca się zastosowanie premedykacji kortykosteroidem, lekiem przeciwhistaminowym i paracetamolem, aby złagodzić objawy reakcji związanych z infuzją (patrz punkt 4.4).

Należy zastosować odpowiednie środki zapobiegające rozwojowi hiperurykემii związanej z zespołem rozpadu guza nowotworowego, na przykład nawadnianie, podawanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego lub innych leków stosowanych w leczeniu hiperurykემii (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Leczenie indukujące

Zalecana dawka produktu MYLOTARG to 3 mg/m² pc./dawkę (do maksymalnej dawki - jedna fiołka 5 mg) podawane w 2-godzinnej infuzji w 1., 4. i 7. dniu leczenia w skojarzeniu z DNR w dawce 60 mg/m² pc./dobę podawaną w infuzji przez 30 minut w okresie od 1. do 3. dnia leczenia oraz AraC w dawce 200 mg/m² pc./dobę podawanym w ciągłej infuzji w okresie od 1. do 7. dnia leczenia. Produktu MYLOTARG nie należy podawać podczas drugiego cyklu leczenia indukującego.

Leczenie konsolidujące

U pacjentów, u których w wyniku leczenia indukującego uzyskano całkowitą remisję (CR) zdefiniowaną jako odsetek blastów w szpiku normokomórkowym poniżej 5% i bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC) większą niż $1,0 \times 10^9$ komórek/l przy liczbie płytek krwi wynoszącej co najmniej $100 \times 10^9/l$ we krwi obwodowej bez transfuzji, zaleca się zastosowanie do 2 cykli leczenia konsolidującego w infuzji dożylniej w schemacie DNR [60 mg/m² pc. przez 1 dobę (pierwszy cykl) lub 2 doby (drugi cykl)] w skojarzeniu z AraC w infuzji dożylniej (1000 mg/m² pc. na 12 godzin podanych przez 2 godziny w okresie od 1. do 4. dnia) oraz produktem MYLOTARG w infuzji dożylniej (3 mg/m² pc./dawkę przez 2 godziny do maksymalnej dawki równej jednej fiołce o mocy 5 mg w 1. dniu).

Tabela 1. Schematy dawkowania produktu MYLOTARG w skojarzeniu z chemioterapią

Cykl leczenia	MYLOTARG	daunorubicyna	cytarabina
Leczenie indukujące ^a	3 mg/m ² pc./dawkę (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) w 1., 4. i 7. dniu	60 mg/m ² pc./dobę w okresie od 1. do 3. dnia	200 mg/m ² pc./dobę w okresie od 1. do 7. dnia
Drugi cykl leczenia indukującego (jeśli konieczny)	Produktu MYLOTARG nie należy podawać podczas drugiego cyklu leczenia indukującego.		
Pierwszy cykl leczenia konsolidującego ^{a, b}	3 mg/m ² pc./dawkę (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) w 1. dniu	60 mg/m ² pc./dobę w 1. dniu	1 g/m ² pc. co 12 godzin w okresie od 1. do 4. dnia
Drugi cykl leczenia konsolidującego ^{a, b}	3 mg/m ² pc./dawkę (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) w 1. dniu	60 mg/m ² pc./dobę w okresie od 1. do 2. dnia	1 g/m ² pc. co 12 godzin w okresie od 1. do 4. dnia

^a Informacje na temat modyfikacji dawki znajdują się w Tabelach 3 i 4.

^b Dotyczy pacjentów, u których po zakończeniu leczenia indukującego uzyskano całkowitą remisję (CR).

Modyfikacje dawki i schematu dawkowania

Modyfikacja schematu dawkowania z powodu hiperleukocytozy

U pacjentów, u których w przebiegu AML stwierdzono hiperleukocytozę (liczba leukocytów $\geq 30\,000/mm^3$), na 48 godzin przed podaniem produktu MYLOTARG zaleca się przeprowadzenie

cytoredukcji za pomocą leukaferazy, hydroksymocznika w postaci doustnej lub AraC z lub bez hydroksymocznika w celu zmniejszenia liczby krwinek białych (WBC) we krwi obwodowej.

Jeśli AraC jest stosowany do leukoredukcji z lub bez hydroksymocznika u pacjentów z wcześniej nieleczoną AML *de novo* ze stwierdzoną hiperleukocytozą otrzymujących MYLOTARG w leczeniu skojarzonym, należy zastosować następujący zmodyfikowany schemat dawkowania (Tabela 2):

Tabela 2. Modyfikacja schematu dawkowania z powodu leczenia hiperleukocytozy cytarabiną

Cykl leczenia	MYLOTARG	daunorubicyna	cytarabina	hydroksymocznik
Leczenie indukujące ^a	3 mg/m ² pc./dawkę (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) w 3., 6. i 9. dniu	60 mg/m ² pc./dobę w okresie od 3. do 5. dnia	200 mg/m ² pc./dobę w okresie od 1. do 7. dnia	Dzień 1 (zgodnie ze standardami postępowania medycznego)

Zalecenia dotyczące dawki podczas cyklu leczenia konsolidującego przedstawiono w Tabeli 1.

^a Dodatkowe informacje na temat modyfikacji dawki znajdują się w Tabelach 3 i 4.

Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych

Dawkę produktu MYLOTARG zaleca się modyfikować w oparciu o ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u danego pacjenta (patrz punkt 4.4). Postępowanie w przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może wymagać przerw w podawaniu lub całkowitego przerwania stosowania produktu MYLOTARG (patrz punkty 4.4 i 4.8).

W Tabelach 3 i 4 przedstawiono odpowiednio wytyczne dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej i niehematologicznej.

Tabela 3. Modyfikacje dawki z powodu hematologicznych działań toksycznych

Hematologiczne działania toksyczne	Modyfikacje dawki
Utrzymująca się małopłytkowość (liczba płytek krwi < 100 000/mm ³ w dniu zaplanowanego rozpoczęcia cyklu leczenia konsolidującego)	<ul style="list-style-type: none"> • Odroczyć rozpoczęcie cyklu leczenia konsolidującego. • Jeśli w ciągu 14 dni od zaplanowanej daty rozpoczęcia cyklu leczenia konsolidującego liczba płytek krwi wzrośnie do wartości $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$: rozpocząć leczenie konsolidujące (patrz informacje zamieszczone w Tabeli 1). • Jeśli w ciągu 14 dni od zaplanowanej daty rozpoczęcia cyklu leczenia konsolidującego liczba płytek krwi wzrośnie do wartości w przedziale od $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ do $< 100\ 000/\text{mm}^3$: nie należy ponownie włączać produktu MYLOTARG, a schemat leczenia konsolidującego powinien składać się wyłącznie z DNR i AraC. • Jeśli liczba płytek będzie utrzymywać się na poziomie $< 50\ 000/\text{mm}^3$ przez ponad 14 dni, przekroczy ten poziom po więcej niż 14 dniach lub jeśli w ogóle nie wzrośnie do poziomu $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$: należy ponownie przeanalizować schemat leczenia konsolidującego i wykonać biopsję aspiracyjną szpiku kostnego (BMA) w celu oceny stanu zdrowia pacjenta.

Hematologiczne działania toksyczne	Modyfikacje dawki
Utrzymująca się neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli w ciągu 14 dni od zaplanowanej daty rozpoczęcia cyklu leczenia konsolidującego (14 dni po powrocie wartości hematologicznych po wcześniejszym cyklu) liczba neutrofilów nie wzrośnie do wartości większej niż $500/\text{mm}^3$: odstawić MYLOTARG (nie należy podawać produktu MYLOTARG w schemacie leczenia konsolidującego)

Skróty: AML = ostra białaczka szpikowa; AraC = cytarabina; DNR = daunorubicyna

Tabela 4. Modyfikacje dawki z powodu niehematologicznych działań toksycznych

Niehematologiczne działania toksyczne	Modyfikacje dawki
VOD/SOS	Odstawić MYLOTARG (patrz punkt 4.4).
Stężenie bilirubiny całkowitej $> 2 \times \text{GGN}$ i aktywność AspAT i (lub) AlAT $> 2,5 \times \text{GGN}$	Odroczyć podanie produktu MYLOTARG do powrotu stężenia bilirubiny całkowitej do wartości $\leq 2 \times \text{GGN}$ a aktywności AspAT i AlAT do wartości $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ przed podaniem każdej dawki. Jeżeli powrót wartości opóźniony jest o więcej niż 2 dni pomiędzy kolejnymi infuzjami należy rozważyć pominięcie planowanej dawki.
Reakcje związane z infuzją	Przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne w zależności od nasilenia objawów. Pacjentów należy monitorować do czasu całkowitego ustąpienia objawów a następnie można wznowić infuzję. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu reakcji na infuzję należy rozważyć całkowite zaprzestanie leczenia (patrz punkt 4.4).
Inne ciężkie lub zagrażające życiu toksyczności niehematologiczne	Opóźnić leczenie produktem MYLOTARG do powrotu stopnia ciężkości nie większego niż łagodny. Jeżeli powrót wartości opóźniony jest o więcej niż 2 dni pomiędzy kolejnymi infuzjami należy rozważyć pominięcie planowanej dawki.

Skróty: AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; SOS = zespół niewydolności zatokowej wątroby; GGN = górna granica normy; VOD = choroba wenookluzyjna wątroby.

Szczególne populacje

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których stężenie bilirubiny całkowitej wynosi $\leq 2 \times \text{GGN}$ (górna granica normy) a aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) / aminotransferazy alaninowej (AlAT) wynosi $\leq 2,5 \times \text{GGN}$. Podanie produktu MYLOTARG należy odroczyć do powrotu stężenia bilirubiny całkowitej do wartości $\leq 2 \times \text{GGN}$ a aktywności AspAT i AlAT do wartości $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ przed podaniem każdej dawki (patrz Tabela 4, punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Produktu MYLOTARG nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Produkt MYLOTARG nie jest usuwany z organizmu przez nerki, farmakokinetyka u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie jest znana (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego MYLOTARG u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt MYLOTARG przeznaczony jest do stosowania dożylnego i przed podaniem należy go zrekonstruować i rozcieńczyć (patrz punkt 6.6). Zrekonstruowany i rozcieńczony roztwór należy podawać dożylnie w postaci 2-godzinnej infuzji przy ścisłej kontroli parametrów klinicznych obejmujących tętno, ciśnienie tętnicze i temperaturę ciała. Produktu MYLOTARG nie należy podawać we wstrzyknięciu ani w bolusie (szybkim wstrzyknięciu) dożylnym (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawy hepatotoksyczności, w tym choroba wenoookluzyjna wątroby/ zespół niewydolności zatokowej wątroby (VOD/SOS)

U pacjentów leczonych produktem MYLOTARG zgłaszano występowanie objawów hepatotoksyczności, w tym zagrażające życiu, a niekiedy śmiertelne przypadki niewydolności wątroby oraz VOD/SOS (patrz punkt 4.8).

W oparciu o analizę potencjalnych czynników ryzyka stwierdzono, że dorośli pacjenci, którzy otrzymywali produkt MYLOTARG w monoterapii zarówno przed przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. haematopoietic stem cell transplant) albo po ich przeszczepieniu, jak również pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby narażeni są na zwiększone ryzyko rozwoju VOD (patrz punkt 4.8).

Ze względu na ryzyko VOD/SOS oznaki i objawy VOD/SOS powinny być ściśle monitorowane; objawami tymi mogą być zwiększone wartości następujących parametrów: aktywności AlAT i AspAT, stężenia bilirubiny całkowitej oraz aktywności fosfatazy alkalicznej (parametry te należy kontrolować przed każdorazowym podaniem produktu MYLOTARG), a także powiększenie wątroby (które może być bolesne), szybki przyrost masy ciała oraz wodobrzusze. Kontrolowanie wyłącznie stężenia bilirubiny całkowitej może nie wystarczyć do zidentyfikowania wszystkich pacjentów znajdujących się w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju VOD/SOS. U pacjentów z nieprawidłowymi wynikami parametrów czynnościowych wątroby zaleca się częstsze kontrolowanie tych parametrów, jak również monitorowanie tych pacjentów pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych hepatotoksyczności. U pacjentów poddanych HSCT zaleca się ściśle monitorowanie parametrów czynnościowych wątroby w okresie po przeprowadzeniu HSCT, stosownie do przypadku. Nie ustalono w sposób definitywny związku pomiędzy rozwojem VOD a czasem przeprowadzania HSCT w przypadku większych dawek produktu MYLOTARG podawanego w monoterapii, jednak w badaniu ALFA-0701 zalecono odstęp 2 miesiące pomiędzy podaniem ostatniej dawki produktu MYLOTARG a przeprowadzeniem HSCT.

Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych hepatotoksyczności może wymagać przerwania podawania lub całkowitego zaprzestania podawania produktu MYLOTARG (patrz punkt 4.2). U pacjentów, u których wystąpi VOD/SOS, produkt MYLOTARG należy odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie zgodnie ze standardami postępowania medycznego.

Reakcje związane z infuzją (w tym anafilaksja)

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki reakcji związanych z infuzją, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zakończonych zgonem reakcji związanych z infuzją. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją zalicza się między innymi: gorączkę i dreszcze, rzadziej niedociśnienie tętnicze krwi, częstoskurcz i objawy ze strony układu oddechowego, które mogą wystąpić w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu produktu. Infuzję produktu MYLOTARG należy przeprowadzać pod ścisłą kontrolą parametrów klinicznych obejmujących tętno, ciśnienie tętnicze i temperaturę ciała. Na godzinę przed podaniem produktu MYLOTARG zaleca się zastosowanie u pacjenta premedykacji kortykosteroidem, lekiem przeciwhistaminowym i paracetamolem (patrz punkt 4.2). U pacjentów, u których wystąpią objawy ciężkich reakcji, zwłaszcza duszność, skurcz oskrzeli lub klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze, infuzję należy natychmiast przerwać. Pacjentów należy monitorować do czasu całkowitego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe anafilaksji, w tym ciężkie objawy ze strony układu oddechowego lub klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.2).

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki neutropenii, małopłytkowości, niedokrwistości, leukopenii, gorączki neutropenicznej, limfopenii i pancytopenii, przy czym niektóre z nich zagrażały życiu lub zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). Powikłania neutropenii i małopłytkowości mogą obejmować, odpowiednio, zakażenia oraz krwawienia i (lub) krwotoki. Zgłaszano przypadki zakażeń oraz krwawień i (lub) krwotoków, przy czym niektóre z nich zagrażały życiu lub zakończyły się zgonem.

Przed każdorazowym podaniem produktu MYLOTARG należy u pacjenta oznaczyć pełną morfologię krwi. Podczas leczenia pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, krwawienia i (lub) krwotoku lub innych objawów mielosupresji. Podczas leczenia i po jego zakończeniu zaleca się rutynowe monitorowanie kliniczne i laboratoryjne stanu pacjenta.

Leczenie pacjentów z ciężkimi zakażeniami, krwawieniem i (lub) krwotokiem lub innymi objawami zahamowania czynności szpiku kostnego, w tym z ciężką neutropenią lub utrzymującą się małopłytkowością, może wymagać opóźnienia w dawkowaniu lub stałego odstawienia produktu MYLOTARG (patrz punkt 4.2).

Zespół rozpadu guza (TLS, ang. tumour lysis syndrome)

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki TLS (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano powikłane ostrą niewydolnością nerek przypadki TLS zakończone zgonem. U pacjentów, u których w przebiegu AML stwierdzono hiperleukocytozę, przed podaniem produktu MYLOTARG zaleca się rozważenie przeprowadzenia leukoredukcji za pomocą hydroksymocznika lub leukaferazy w celu zmniejszenia WBC we krwi obwodowej do wartości poniżej $30\,000/\text{mm}^3$, aby zmniejszyć ryzyko wywołania TLS (patrz punkt 4.2).

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych TLS i leczyć zgodnie ze standardami postępowania medycznego. Należy zastosować odpowiednie środki zapobiegające rozwojowi hiperurykemii w przebiegu zespołu rozpadu guza, na przykład nawadnianie, podawanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego (np. allopuryngolu) lub innych leków stosowanych w leczeniu hiperurykemii (np. rasbirykazy).

Leczenie AML w przypadku pacjentów z niekorzystnym obrazem cytogenetycznym

Skuteczność produktu MYLOTARG została wykazana u pacjentów z AML z korzystnym i pośrednim obrazem cytogenetycznym, z niepewnością w odniesieniu do wielkości efektu u pacjentów z niekorzystnym obrazem cytogenetycznym (patrz punkt 5.1). W przypadku pacjentów leczonych z powodu AML *de novo* produktem MYLOTARG w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną po uzyskaniu wyników badań cytogenetycznych należy rozważyć, czy potencjalne korzyści z kontynuowania leczenia produktem MYLOTARG przewyższają ryzyko zagrożeń dla danego pacjenta (patrz punkt 5.1).

Antykoncepcja

Kobietom w wieku rozrodczym oraz pacjentom, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy zalecić stosowanie 2 skutecznych metod antykoncepcji podczas leczenia produktem MYLOTARG przez co najmniej 7 miesięcy (w przypadku kobiet) i 4 miesiące (w przypadku mężczyzn) od przyjęcia ostatniej dawki produktu (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji produktu leczniczego MYLOTARG z innymi produktami leczniczymi. Dostępne dane z badań *in vitro* znajdują się w punkcie 5.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, aby nie zachodziły w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym MYLOTARG.

Kobietom w wieku rozrodczym oraz pacjentom, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy zalecić stosowanie 2 skutecznych metod antykoncepcji podczas leczenia produktem MYLOTARG przez co najmniej 7 miesięcy (w przypadku kobiet) i 4 miesiące (w przypadku mężczyzn) od przyjęcia ostatniej dawki produktu.

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania gemtuzumabu ozogamycyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego MYLOTARG nie wolno stosować u kobiet w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Kobiety w ciąży lub pacjentki, które zajdą w ciążę podczas przyjmowania gemtuzumabu ozogamycyny, jak również leżeni mężczyźni, których partnerki są w ciąży, muszą zostać poinformowani o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania gemtuzumabu ozogamycyny lub jego metabolitów do mleka ludzkiego, wpływu na organizm dzieci karmionych piersią oraz wpływu na wytwarzanie mleka. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u dzieci, które są karmione piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem MYLOTARG i przez co najmniej miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki tego produktu (patrz punkt 5.3).

Płodność

Brak jest informacji dotyczących wpływu na płodność pacjentów. Na podstawie wyników badań nieklinicznych stwierdzono, że płodność mężczyzn i kobiet może być zagrożona przez leczenie

gemtuzumabem ozogamycyny (patrz punkt 5.3). Przed rozpoczęciem leczenia zarówno mężczyźni, jak i kobiety powinni zasięgnąć informacji odnośnie metod zachowania płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy MYLOTARG wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować, że podczas leczenia produktem MYLOTARG mogą odczuwać zmęczenie, zawroty głowy i ból głowy (patrz punkt 4.8). W związku z tym podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Całościowy profil bezpieczeństwa produktu MYLOTARG ustalono w oparciu o dane uzyskane u pacjentów z ostrą białaczką szpikową, którzy uczestniczyli w badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego ALFA-0701, w badaniach, w których produkt leczniczy stosowany był w monoterapii, oraz w oparciu o dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu. W badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego zebrano dane dotyczące bezpieczeństwa uwzględniające wybrane zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) uznane za najbardziej istotne dla zrozumienia profilu bezpieczeństwa produktu MYLOTARG, do których zaliczono krwotoki o dowolnym stopniu nasilenia, VOD o dowolnym stopniu nasilenia oraz ciężkie zakażenia. Ustalono, że wszystkie TEAE były działaniami niepożądanymi leku. Ponieważ zbiór niniejszych danych jest ograniczony, w celu pełnego scharakteryzowania działań niepożądanych w Tabeli 5 przedstawiono dane laboratoryjne pozyskane w ramach badania dotyczącego leczenia skojarzonego, natomiast informacje dotyczące działań niepożądanych leku pozyskane z badań, w których niniejszy produkt leczniczy stosowany był w monoterapii i dane pozyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono w Tabeli 6.

W badaniu ALFA-0701 dotyczącym leczenia skojarzonego istotnymi klinicznie ciężkimi działaniami niepożądanymi były: objawy hepatotoksyczności, w tym VOD/SOS (3,8%), krwotok (9,9%), ciężkie zakażenia (41,2%) oraz zespół rozpadu guza (1,5%). W badaniach monoterapii do istotnych klinicznie ciężkich działań niepożądanych zaliczono również reakcje związane z infuzją (2,5%), małopłytkowość (21,7%) i neutropenię (34,3%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 30%) w badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego były krwotok i zakażenie. W badaniach monoterapii do najczęściej występujących działań niepożądanych (> 30%) zaliczały się: gorączka, nudności, zakażenie, dreszcze, krwotok, wymioty, małopłytkowość, zmęczenie, ból głowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, ból brzucha i neutropenia.

Najczęściej występującymi ($\geq 1\%$) działaniami niepożądanymi, które doprowadziły do całkowitego zaprzestania stosowania niniejszego produktu w ramach leczenia skojarzonego były: małopłytkowość, VOD, krwotok i zakażenie. Najczęściej występującymi ($\geq 1\%$) działaniami niepożądanymi, które doprowadziły do całkowitego zaprzestania leczenia w ramach monoterapii, były: zakażenie, krwotok, niewydolność wielonarządowa i VOD.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5. Wybrane działania niepożądane u pacjentów, którzy otrzymywali produkt MYLOTARG w badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego (ALFA-0701)**

Klasyfikacja układów i narządów <i>Częstość występowania</i> Określenie preferowane	MYLOTARG + daunorubicyna + cytarabina (N=131)		daunorubicyna + cytarabina (N=137)	
	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3./4. %	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3./4. %
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Bardzo często</i>				
Zakażenie ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Zaburzenia naczyniowe				
<i>Bardzo często</i>				
Krwotok ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
<i>Często</i>				
Choroba wenookluzyjna wątroby ^c	4,6	2,3	1,5	1,5
Badania diagnostyczne***				
<i>Bardzo często</i>				
Zmniejszone stężenie hemoglobiny	100	86,2	100	89,7
Zmniejszona liczba płytek krwi	100	100	100	100
Zmniejszona liczba krwinek białych	100	100	99,3	99,3
Zmniejszona (bezwzględna) liczba limfocytów	98,5	90,7	97,8	89,6
Zmniejszona liczba neutrofilii	97,7	96,1	98,5	97,0
Hiperglikemia	92,0	19,2	91,1	17,8
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	89,2	14,0	73,9	9,0
Wydłużony czas protrombinowy	84,8	3,3	89,1	0
Wydłużony czas kaolinowo- kefalinowy (APTT)	80,0	6,4	57,5	5,5
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej	79,7	13,3	68,9	5,3
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT)	78,3	10,9	81,3	15,7
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	51,6	7,1	50,8	3,8
Hiperurykemia	32,5	2,6	28,5	0

Skróty: N = liczba pacjentów; PT = określenie preferowane.

* W tym przypadki zakończone zgonem.

** W tym badaniu dotyczącym przypadków nowo rozpoznanej AML gromadzono wyłącznie wybrane dane dotyczące bezpieczeństwa.

*** Częstość występowania oparta jest na wartościach wyników badań laboratoryjnych (stopień nasilenia według CTCAE w wersji 4.03 opracowanych przez NCI).

^a Do kategorii „zakażenie” zaliczono: posocznicę i bakteriemię (53,4%), zakażenia grzybicze (15,3%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (5,3%), zakażenia bakteryjne (9,2%), zakażenia przewodu pokarmowego (8,4%), zakażenia skóry (2,3%) i inne rodzaje zakażeń (28,4%).

^b Do kategorii „krwotok” zaliczono: krwotok w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (3,1%), krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego (33,6%), krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (17,6%), krwotok podskórny (60,3%), inne rodzaje krwotoku (64,9%) i krwotok z nosa (62,6%).

^c Do kategorii „choroba wenookluzyjna wątroby” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: choroba wenookluzyjna i choroba wenookluzyjna wątroby*.

Tabela 6. Działania niepożądane występujące u pacjentów, którzy otrzymywali w badaniach produkt MYLOTARG w monoterapii* oraz po jego wprowadzeniu do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów <i>Częstość występowania</i> Określenie preferowane	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3./4. %
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
<i>Bardzo często</i>		
Zakażenie ^{*a}	68,2	32,8
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
<i>Bardzo często</i>		
Gorączka neutropeniczna	19,1	11,6
Małopłytkowość ^b	48,4	48,0
Neutropenia ^c	30,3	29,2
Niedokrwistość ^d	27,1	24,2
Leukopenia ^e	26,7	26,7
<i>Często</i>		
Pancytopenia ^f	5,0	4,3
Limfopenia ^g	3,6	3,2
Zaburzenia układu immunologicznego		
<i>Często</i>		
Reakcje związane z infuzją ^h	7,6	3,6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
<i>Bardzo często</i>		
Hiperglikemia ⁱ	11,2	6,9
Zmniejszone łaknienie	27,1	6,1
<i>Często</i>		
Zespół rozpadu guza ^{**}	2,5	1,8
Zaburzenia układu nerwowego		
<i>Bardzo często</i>		
Ból głowy	38,3	12,3
Zaburzenia serca		
<i>Bardzo często</i>		
Częstoskurcz ^j	13,0	4,3
Zaburzenia naczyńniowe		
<i>Bardzo często</i>		
Krwotok ^{*k}	67,1	23,8
Niedociśnienie tętnicze ^l	20,2	14,8
Nadciśnienie tętnicze ^m	17,3	10,5
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
<i>Bardzo często</i>		
Duszność ⁿ	27,4	12,6
<i>Częstość nieznaną</i>		
Śródmiąższowe zapalenie płuc [*]		
Zaburzenia żołądka i jelit		
<i>Bardzo często</i>		
Wymioty	60,6	33,6
Biegunka	33,9	14,8
Ból brzucha ^o	33,2	7,2
Nudności	71,1	39,3
Zapalenie jamy ustnej ^p	36,1	12,3
Zaparcia	25,3	5,0
<i>Często</i>		
Wodobrzusze	2,9	0,4
Niestrawność	8,7	1,1
Zapalenie przełyku	1,8	0,7
<i>Częstość nieznaną</i>		
Neutropeniczne zapalenie jelita grubego [*]		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
<i>Bardzo często</i>		
Zwiększona aktywność aminotransferaz ^q	24,5	18,8

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie stopnie nasilenia	Stopień 3./4.
<i>Częstość występowania</i>	%	%
Określenie preferowane	%	
Hiperbilirubinemia ^r	13,0	10,5
<i>Często</i>		
Choroba wenookluzyjna wątroby ^{*s}	2,9	1,1
Hepatomegalia	2,5	0,7
Żółtaczka	2,2	1,1
Zaburzenia czynności wątroby ^t	2,5	1,4
Zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy	1,8	0,7
<i>Niezbyt często</i>		
Niewydolność wątroby ^{*#}	0,4	0,4
Zespół Budda-Chiariego [#]	0,4	0,4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
<i>Bardzo często</i>		
Wysypka ^u	19,9	5,8
<i>Często</i>		
Rumień ^v	9,4	2,2
Świąd	5,4	0,4
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
<i>Częstość nieznaną</i>		
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego [*]		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
<i>Bardzo często</i>		
Gorączka ^w	82,7	52,3
Obrzęk ^x	21,3	3,2
Zmęczenie ^y	41,2	11,2
Dreszcze	67,9	17,3
<i>Często</i>		
Niewydolność wielonarządowa [*]	2,2	0,7
Badania diagnostyczne		
<i>Bardzo często</i>		
Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi	16,6	7,2
<i>Często</i>		
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	8,7	6,1

^r W tym przypadki zakończone zgonem.

^s W tym działania niepożądane zakończone zgonem w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

^{*} MYLOTARG stosowany w leczeniu nawrotu AML (9 mg/m² pc.).

[#] Pojedyncze przypadki.

Skróty: PT = określenie preferowane.

^a Do kategorii „zakażenie” zaliczono: posocznicę i bakteriemię (25,6%), zakażenia grzybicze (10,5%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (13,0%), zakażenia górnych dróg oddechowych (4,3%), zakażenia bakteryjne (3,6%), zakażenia wirusowe (24,2%), zakażenia przewodu pokarmowego (3,3%), zakażenia skóry (7,9%) i inne rodzaje zakażeń (19,5%). Po wprowadzeniu produktu do obrotu (kategoria częstości występowania nieznaną) zgłaszano również przypadki grzybiczego zapalenia płuc, w tym grzybicę płuc i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*^{*}, oraz zakażenia bakteryjne, w tym zakażenie wywołane przez bakterie z rodzaju *Stenotrophomonas*.

^b Do kategorii „małopłytkowość” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: zmniejszoną liczbę płytek krwi i małopłytkowość^{*}.

^c Do kategorii „neutropenia” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: neutropenię, granulocytopenię i zmniejszoną liczbę neutrofilów.

^d Do kategorii „niedokrwistość” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: niedokrwistość i zmniejszone stężenie hemoglobiny.

^e Do kategorii „leukopenia” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: leukopenię i zmniejszoną liczbę krwinek białych.

^f Do kategorii „pancytopenia” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: pancytopenię i niewydolność szpiku kostnego.

^g Do kategorii „limfopenia” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: limfopenię i zmniejszoną liczbę limfocytów.

^h Do kategorii „reakcje związane z infuzją” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: reakcje związane z infuzją, pokrzywkę, nadwrażliwość, skurcz oskrzeli, nadwrażliwość na lek i pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia[#].

- ⁱ Do kategorii „hiperglikemia” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: hiperglikemię i zwiększone stężenie glukozy we krwi[#].
- ^j Do kategorii „częstoskurcz” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: częstoskurcz zatokowy, przyspieszoną akcję serca[#] i częstoskurcz nadkomorowy[#].
- ^k Do kategorii „krwotok” zaliczono: krwotok w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (5,1%), krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego (21,3%), krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (15,2%), krwotok podskórny (28,5%), inne rodzaje krwotoku (32,9%) i krwotok z nosa (28,5%).
- ^l Do kategorii „niedociśnienie tętnicze” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: niedociśnienie tętnicze i obniżone ciśnienie tętnicze.
- ^m Do kategorii „nadcisnienie tętnicze” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: nadcisnienie tętnicze i podwyższone ciśnienie tętnicze.
- ⁿ Do kategorii „duszność” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: duszność i duszność wysiłkową.
- ^o Do kategorii „ból brzucha” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej i bolesność uciskową brzucha.
- ^p Do kategorii „zapalenie jamy ustnej” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: zapalenie błony śluzowej, ból w obrębie jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, ból w jamie ustnej, tworzenie się pęcherzy w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie języka, ból języka, rumień błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka[#] i tworzenie się pęcherzy w obrębie jamy ustnej i gardła[#].
- ^q Do kategorii „zwiększona aktywność aminotransferaz” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: zwiększoną aktywność aminotransferaz, uszkodzenie komórek wątroby, zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej oraz zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych.
- ^r Do kategorii „hiperbilirubinemia” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: zwiększone stężenie bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemię.
- ^s Do kategorii „choroba wenookluzyjna wątroby” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: chorobę wenookluzyjną i chorobę wenookluzyjną wątroby[#].
- ^t Do kategorii „zaburzenia czynności wątroby” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątrobowych oraz zaburzenia czynności wątroby.
- ^u Do kategorii „wysypka” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: wysypkę, zapalenie skóry[#], alergiczne zapalenie skóry[#], pęcherzowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, złuszczone zapalenie skóry[#], rumień polekowy, świąd alergiczny[#] i wysypkę rumieniową[#], wysypkę plamistą[#], wysypkę plamisto-grudkową[#], wysypkę grudkową, wysypkę świądową, wysypkę pęcherzykową[#].
- ^v Do kategorii „rumień” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: rumień w miejscu założenia cewnika, rumień oraz rumień w miejscu infuzji[#].
- ^w Do kategorii „gorączka” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: gorączkę, podwyższoną temperaturę ciała i hipertermię.
- ^x Do kategorii „obrzęk” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: obrzęk, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, opuchliznę twarzy, obrzęk uogólniony i obrzęk okołoczołowy.
- ^y Do kategorii „zmęczenie” zaliczono następujące zgłoszone określenia preferowane: zmęczenie, astenię, ospałość i złe samopoczucie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hepatotoksyczność, w tym VOD/SOS

W badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego zebrano dane dotyczące VOD oraz nieprawidłowych wyników laboratoryjnych parametrów wątrobowych. Dodatkowy opis hepatotoksyczności opracowano na podstawie danych uzyskanych z badań, w których produkt leczniczy stosowany był w monoterapii.

W badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego (N=131) przypadki VOD zgłoszono u 6 (4,6%) pacjentów w czasie trwania leczenia lub po jego zakończeniu, przy czym 2 (1,5%) z nich zakończyły się zgonem (patrz Tabela 5). Pięć (3,8%) opisywanych przypadków VOD wystąpiło w okresie 28 dni od podania dawki gemtuzumabu ozogamycyny. Jeden przypadek VOD wystąpił w okresie dłuższym niż 28 dni od podania ostatniej dawki gemtuzumabu ozogamycyny; w tym 1 z tych przypadków wystąpił kilka dni po rozpoczęciu kondycjonowania przed HSCT. Mediana czasu od podania ostatniej dawki gemtuzumabu ozogamycyny do wystąpienia VOD wyniosła 9 dni (zakres: 2–298 dni). VOD zgłoszono również u 2 pacjentów, którzy otrzymywali produkt MYLOTARG w ramach kontynuacji leczenia po nawrocie AML po zakończeniu chemioterapii w grupie kontrolnej badania dotyczącego leczenia skojarzonego. U obu tych pacjentów VOD wystąpiła w okresie ponad 28 dni po podaniu ostatniej dawki gemtuzumabu ozogamycyny. U jednego z tych pacjentów VOD wystąpiła 25 dni po późniejszym HSCT.

Na podstawie analizy potencjalnych czynników ryzyka stwierdzono, że spośród dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali produkt MYLOTARG w monoterapii, u pacjentów poddanych HSCT przed ekspozycją na gemtuzumab ozogamycyny występowało 2,6-krotnie większe prawdopodobieństwo (95% CI: 1,448; 4,769) rozwoju VOD niż u pacjentów, którzy nie zostali poddani HSCT przed rozpoczęciem leczenia gemtuzumabem ozogamycyny; u pacjentów, którzy zostali poddani HSCT po zakończeniu leczenia gemtuzumabem ozogamycyny występowało 2,9-krotnie większe prawdopodobieństwo (95% CI: 1,502; 5,636) rozwoju VOD niż u pacjentów, którzy nie zostali poddani HSCT po zakończeniu leczenia gemtuzumabem ozogamycyny; natomiast u pacjentów z umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia występowało 8,7-krotnie większe prawdopodobieństwo (95% CI: 1,879; 39,862) rozwoju VOD niż u pacjentów, u których nie występowały umiarkowane/ciężkie zaburzenia czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjentów należy monitorować w kierunku objawów hepatotoksyczności zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.4. Leczenie objawów podmiotowych i przedmiotowych hepatotoksyczności może wymagać przerwania podawania lub całkowitego zaprzestania podawania produktu MYLOTARG (patrz punkt 4.2).

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

W badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego u pacjentów z uprzednio nieleczoną AML *de novo*, którzy otrzymywali frakcjonowane dawki gemtuzumabu ozogamycyny w skojarzeniu z chemioterapią, zmniejszenie liczby leukocytów, neutrofilii i płytek krwi 3./4. stopnia obserwowano u, odpowiednio, 131 (100%), 124 (96,1%) i 131 (100%) pacjentów.

W fazie leczenia indukującego u 109 (83,2%) i 99 (75,6%) pacjentów liczba płytek krwi wzrosła do wartości, odpowiednio, 50 000/mm³ i 100 000/mm³. Mediana czasu do zwiększenia liczby płytek krwi do wartości 50 000/mm³ oraz 100 000/mm³ wyniosła, odpowiednio, 34 i 35 dni. W 1. fazie leczenia konsolidującego u 92 (94,8%) i 71 (73,2%) pacjentów liczba płytek krwi wzrosła do wartości, odpowiednio, 50 000/mm³ i 100 000/mm³. Mediana czasu do zwiększenia liczby płytek krwi do wartości 50 000/mm³ oraz 100 000/mm³ wyniosła, odpowiednio, 32 i 35 dni. W 2. fazie leczenia konsolidującego u 80 (97,6%) i 70 (85,4%) pacjentów liczba płytek krwi wzrosła do wartości, odpowiednio, 50 000/mm³ i 100 000/mm³. Mediana czasu do zwiększenia liczby płytek krwi do wartości 50 000/mm³ oraz 100 000/mm³ wyniosła, odpowiednio, 36,5 dnia i 43 dni.

Małopłytkowość z liczbą płytek krwi < 50 000/mm³ utrzymująca się przez 45 dni od rozpoczęcia leczenia u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź [CR z niepełną regeneracją płytek krwi (CRp)], wystąpiła u 22 (20,4%) pacjentów. Liczba pacjentów z utrzymującą się małopłytkowością była podobna we wszystkich cyklach leczenia [8 (7,4%) pacjentów w fazie leczenia indukującego, 8 (8,5%) pacjentów w 1. fazie leczenia konsolidującego i 10 (13,2%) pacjentów w 2. fazie leczenia konsolidującego].

W fazie leczenia indukującego u 121 (92,4%) i 118 (90,1%) pacjentów potwierdzono zwiększenie liczby neutrofilii ANC do wartości, odpowiednio, 500/mm³ i 1000/mm³. Mediana czasu do zwiększenia liczby neutrofilii ANC do wartości 500/mm³ i 1000/mm³ wyniosła 25 dni. W 1. fazie leczenia konsolidującego u 94 (96,9%) pacjentów liczba neutrofilii wzrosła do wartości 500/mm³, a u 91 (94%) pacjentów — do wartości 1000/mm³. Mediana czasu do zwiększenia liczby neutrofilii ANC do wartości 500/mm³ oraz 1000/mm³ wyniosła, odpowiednio, 21 i 25 dni. W 2. fazie leczenia konsolidującego u 80 (97,6%) pacjentów liczba neutrofilii zwiększyła się do wartości 500/mm³, a u 79 (96,3%) pacjentów — do wartości 1000/mm³. Mediana czasu do wzrostu liczby neutrofilii ANC do wartości 500/mm³ oraz 1000/mm³ wyniosła, odpowiednio, 22 i 27 dni.

W badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego pacjentów z AML *de novo*, którzy otrzymywali frakcjonowane dawki gemtuzumabu ozogamycyny w skojarzeniu z chemioterapią (N=131), u 102 (77,9%) pacjentów wystąpiły ciężkie (≥ 3. stopnia) zakażenia o różnej etiologii. U 2 (1,5%) pacjentów nastąpił zgon z powodu wstrząsu septycznego, który rozwinął się w związku ze

stosowanym leczeniem. Ciężkie zakażenia zakończone zgonem wystąpiły u 2 (1,53%) pacjentów w grupie otrzymującej produkt MYLOTARG oraz u 4 (2,92%) pacjentów w grupie kontrolnej.

W badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego (N=131) przypadki krwawienia/krwotoku o wszystkich stopniach nasilenia oraz 3./4. stopnia zgłoszono, odpowiednio, u 118 (90,1%) i 27 (20,6%) pacjentów. Najczęściej występującymi rodzajami krwawienia/krwotoku 3. stopnia były: krwawienie z nosa (1,5%), krwioplucie (3,1%) i krwimocz (2,3%). Przypadki krwawienia/krwotoku 4. stopnia zgłoszono u 4 (3,1%) pacjentów [krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok i krwawienie do pęcherzyków płucnych (2 pacjentów)]. Przypadki krwawienia/krwotoku zakończonego zgonem zgłoszono u 3 (2,3%) pacjentów (krwiak mózgu, krwiak śródczaszkowy i krwiak podtwardówkowy).

Leczenie pacjentów z ciężkimi zakażeniami, krwawieniem/krwotokiem lub innymi objawami zahamowania czynności szpiku kostnego, w tym z ciężką neutropenią lub utrzymującą się małopłytkowością, może wymagać odroczenia dawki produktu MYLOTARG lub całkowitego zaprzestania leczenia tym produktem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek podawanych w celach leczniczych, istnieje możliwość immunogenności.

W badaniach klinicznych produktu MYLOTARG u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie AML immunogenność produktu MYLOTARG analizowano z zastosowaniem 2 testów immunoenzymatycznych (ELISA).

U pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych II fazy nie wytworzyły się przeciwciała przeciwekowe (ADA), natomiast w badaniu klinicznym I fazy tylko u 2 pacjentów wytworzyły się przeciwciała przeciwko kompleksowi kalicheamycyna-łącznik, przy czym u 1 z nich występowało zmniejszone stężenie przeciwciał hP67.6 w osoczu. Uogólniając, częstość wytwarzania się ADA po zakończeniu leczenia produktem MYLOTARG wyniosła <1% w 4 badaniach klinicznych, w których gromadzono dane na temat tych przeciwciał. Nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków między obecnością przeciwciał a potencjalnym wpływem na skuteczność i bezpieczeństwo ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów z dodatnimi ADA.

Wykrywanie ADA jest wysoce zależne od czułości i swoistości użytego testu. Na częstość występowania przeciwciał w teście może wpływać kilka czynników, w tym metodologia oznaczania, stężenie krążącego gemtuzumabu ozogamycyny, sposób postępowania z próbkami, czas pobierania próbek, jednoczesne stosowanie innych metod leczenia i obecność chorób towarzyszących. Z tych powodów porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko gemtuzumabowi ozogamycyny z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom może wprowadzać w błąd.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu MYLOTARG u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat (patrz punkt 4.2).

W zakończonym badaniu klinicznym III fazy z randomizacją AAML0531 z udziałem dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1), w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania gemtuzumabu ozogamycyny w skojarzeniu z intensywnym leczeniem pierwszego rzutu u nowo zdiagnozowanych dzieci i młodych osób dorosłych w wieku od 0 do 29 lat z AML *de novo*, profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w innych badaniach gemtuzumabu ozogamycyny podawanego w skojarzeniu z intensywną chemioterapią u dorosłych pacjentów z AML *de novo*. Nie ustalono jednak optymalnej dawki gemtuzumabu ozogamycyny u dzieci i młodzieży, ponieważ w badaniu AAML0531 podczas drugiego okresu intensyfikacji leczenia u większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej gemtuzumab ozogamycyny występował wydłużony czas zwiększenia liczby neutrofilii

(> 59 dni) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących lek porównawczy (odpowiednio 12,0% i 6,3%) i więcej pacjentów zmarło podczas remisji (odpowiednio 4,2% i 2,4%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zgłoszono przypadków przedawkowania produktu leczniczego MYLOTARG. Nie badano pojedynczych dawek większych od 9 mg/m² pc. u dorosłych pacjentów. Leczenie przedawkowania produktu MYLOTARG powinno polegać na podtrzymywaniu czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC05.

Mechanizm działania

Gemtuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciało-lek (ADC) skierowanym przeciwko antygenowi CD33. Gemtuzumab jest humanizowaną immunoglobuliną klasy G podklasy 4 (IgG4), która swoiście rozpoznaje ludzki antygen CD33. Przeciwciało wiąże się swoiście z antygenem CD33, zależnym od kwasu sialowego białkiem adhezyjnym występującym na powierzchni białaczkowych blastów szpikowych i niedojrzałych prawidłowych komórek linii mielomonocytowej, a nie na prawidłowych krwiotwórczych komórkach macierzystych. Niewielka cząsteczka, N-acetylo-gamma-kalicheamycyna, jest półsyntetycznym produktem naturalnym o właściwościach cytotoksycznych. N-acetylo-gamma-kalicheamycyna jest kowalencyjnie przyłączona do przeciwciała za pomocą łącznika, kwasu 4-(4-acetylofenoksy)butanowego (AcBut). Na podstawie danych pochodzących z badań nieklinicznych ustalono, że za aktywność przeciwnowotworową gemtuzumabu ozogamycyny odpowiedzialne jest wiązanie się koniugatu ADC z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję antygeny CD33, po którym następuje internalizacja powstałego w ten sposób kompleksu ADC-CD33 i wewnątrzkomórkowe uwalnianie dimetylohydrazynu N-acetylo-gamma-kalicheamycyny w wyniku rozkładu hydrolytycznego łącznika. Aktywacja dimetylohydrazynu N-acetylo-gamma-kalicheamycyny wywołuje dwuniciowe pęknięcia DNA i w efekcie zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptotyczną śmierć komórki.

Uważa się, że do maksymalizacji dostarczania kalicheamycyny do białaczkowych komórek blastycznych konieczne jest wysycenie wysokiego odsetka miejsc antygenowych CD33. W badaniach kilku pojedynczych substancji mierzono wysycenie miejsc docelowych (antygeny CD33) po podaniu produktu MYLOTARG pacjentom z nawrotową i oporną na leczenie AML. We wszystkich tych badaniach obserwowano prawie maksymalne wysycenie miejsc antygenowych CD33 po podaniu dawki produktu MYLOTARG przy wszystkich poziomach dawki równych co najmniej 2 mg/m² pc., co sugeruje, że do związania wszystkich dostępnych miejsc antygenowych CD33 wystarcza mała dawka gemtuzumabu ozogamycyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie ALFA-0701 z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z de novo AML

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu MYLOTARG oceniano w wielośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym III fazy z randomizacją, w którym MYLOTARG stosowany ze standardowym schematem chemioterapii indukującej daunorubicyna plus cytarabina (schemat DA) porównywano z samym schematem DA. Zakwalifikowani do udziału w tym badaniu pacjenci byli pomiędzy 50 a 70 rokiem życia z wcześniej nieleczoną *de novo* AML (badanie ALFA-0701). Z badania zostali wykluczeni pacjenci z ostrą białaczką promielocytową (APL, AML3) oraz pacjenci z AML będącego skutkiem zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub wtórnego AML.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od zdarzeń (EFS, ang. event-free survival). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek CR i CRp, czas przeżycia bez nawrotu choroby (RFS, ang. relapse-free survival), całkowity czas przeżycia (OS, ang. overall survival) i bezpieczeństwo stosowania schematu DA z lub bez produktu MYLOTARG.

Łącznie w badaniu randomizacji poddano 271 pacjentów, z czego 135 włączono do grupy poddawanej leczeniu indukującemu w schemacie 3+7 DA plus 3 frakcjonowane dawki produktu MYLOTARG wynoszące 3 mg/m² pc., a 136 — do grupy poddawanej samej chemioterapii w schemacie 3+7 DA (patrz punkt 4.2). W każdej z grup leczenia pacjenci mogli być poddani drugiemu cyklowi leczenia indukującego w schemacie DA, ale bez podawania produktu MYLOTARG. Pacjenci z obu grup, którzy nie zostali poddani drugiemu cyklowi leczenia indukującego i u których nie uzyskano CR po zakończeniu leczenia indukującego, mogli zostać poddani cyklowi chemioterapii ratunkowej w schemacie idarubicyna + AraC + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).

Pacjenci, u których uzyskano CR lub CRp, zostali poddani 2 cyklom leczenia konsolidującego w schemacie DNR i AraC z lub bez produktu MYLOTARG, zgodnie z ich pierwotną randomizacją. Pacjenci, u których wystąpiła remisja, kwalifikowali się również do otrzymania przeszczepu allogenicznego. Pomiedzy podaniem ostatniej dawki produktu MYLOTARG a transplantacją zalecano zachowanie co najmniej 2-miesięcznej przerwy.

Ogólnie mediana wieku pacjentów wynosiła 62 lata (zakres od 50 do 70 lat), a większość pacjentów (87,8%) przed rozpoczęciem leczenia miała stopień sprawności na skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) określony na 0 lub 1 punkt. Wyjściowa charakterystyka pacjentów między badanymi grupami była zrównoważona z wyjątkiem płci, gdyż większy odsetek mężczyzn został przydzielony do grupy otrzymującej produkt MYLOTARG (54,8%) niż do grupy otrzymującej wyłącznie DA (44,1%). Ogółem, 59,0% i 65,3% pacjentów wykazywało korzystne/pośrednie ryzyko choroby według klasyfikacji ryzyka National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i European LeukaemiaNet (ELN) z 2010 r. Ekspresję antygenu CD33 na komórkach blastycznych AML analizowaną za pomocą cytometrii przepływowej na podstawie zharmonizowanych lokalnych wyników laboratoryjnych wykazano u 194/271 (71,6%) pacjentów. U niewielkiej grupy pacjentów (13,7%) wykazano niską ekspresję antygenu CD33 (na mniej niż 30% blastów).

Badanie osiągnęło zakładany pierwszorzędowy punkt końcowy wykazując, że włączenie produktu MYLOTARG podawanego we frakcjonowanych dawkach (3 mg/m² pc. × 3) do standardowego schematu chemioterapii indukującej u pacjentów z wcześniej nieleczoną *de novo* AML spowodowało istotną statystycznie i klinicznie znaczącą poprawę EFS. Mediana EFS wyniosła 17,3 miesiąca (95% CI: 13,4; 30,0) w grupie pacjentów otrzymujących produkt MYLOTARG i 9,5 miesiąca (95% CI: 8,1; 12,0) w grupie pacjentów leczonych wyłącznie schematem DA; współczynnik ryzyka (HR, ang. hazard ratio) 0,562 (95% CI: 0,415; 0,762); p=0,0002 w dwustronnym teście log-rank. Dane dotyczące skuteczności pochodzące z badania ALFA-0701 przedstawiono w Tabeli 7, a wykres Kaplana-Meiera dla EFS na Rysunku 1.

Tabela 7. Wyniki oceny skuteczności w badaniu ALFA-0701 (populacja mITT)

	MYLOTARG + daunorubicyna + cytarabina	daunorubicyna + cytarabina
Czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń (w ocenie badacza)	N=135	N=136
Liczba zdarzeń, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Mediana EFS w miesiącach [95% CI] ^a	17,3 [13,4–30,0]	9,5 [8,1–12,0]
Prawdopodobieństwo 2-letniego EFS [95% CI] ^b	42,1 [32,9–51,0]	18,2 [11,1–26,7]
Prawdopodobieństwo 3-letniego EFS [95% CI] ^b	39,8 [30,2–49,3]	13,6 [5,8–24,8]
Współczynnik ryzyka [95% CI] ^c	0,562 [0,415–0,762]	
Wartość p ^d	0,0002	
Czas przeżycia bez nawrotów choroby (w ocenie badacza)	N=110	N=100
Liczba zdarzeń, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Mediana RFS w miesiącach [95% CI] ^a	28,0 [16,3; NE]	11,4 (10,0; 14,4)
Współczynnik ryzyka [95% CI] ^c	0,526 [0,362; 0,764]	
Wartość p ^d	0,0006	
Całkowity czas przeżycia	N=135	N=136
Liczba zgonów, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Mediana OS w miesiącach [95% CI] ^a	27,5 [21,4; 45,6]	21,8 [15,5; 27,4]
Współczynnik ryzyka [95% CI] ^c	0,807 [0,596; 1,093]	
Wartość p ^d	0,1646	
Odsetek odpowiedzi (w ocenie badacza)	N=135	N=136
Całkowity % odpowiedzi [95% CI] ^e	81,5 [73,89; 87,64]	73,5 (65,28; 80,72)
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Różnica ryzyka [95% CI] ^f	7,95 [-3,79; 19,85]	
Wartość p ^g	0,1457	

W oparciu o podstawową definicję EFS: daty zdarzeń (niepowodzenie leczenia indukującego, nawrót choroby lub zgon) ustalone przez badacza.

Populacja mITT obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani (chyba że wycofali zgodę na udział w badaniu przed rozpoczęciem leczenia) i którzy zostali poddani analizie zgodnie z pierwotną randomizacją do badanych grup.

Skróty: CR = całkowita remisja (ang. complete remission); CRp = całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi (ang. complete remission with incomplete platelet recovery); CI = przedział ufności; EFS = czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń (ang. event-free survival); mITT = zmodyfikowana populacja ITT (ang. modified intent-to-treat); n = liczba; N = liczba; NE = wartość niemożliwa do oszacowania; OS = całkowity czas przeżycia (ang. overall survival); RFS = czas przeżycia bez nawrotu choroby (ang. relapse-free survival)

^a Mediana oszacowana metodą Kaplana-Meiera; CI wyliczony metodą Brookmeyer-Crowleya z transformacją logarytmiczną.

^b Oszacowane z krzywej Kaplana-Meiera. Prawdopodobieństwo (%) obliczone za pomocą estymatora Kaplana-Meiera; CI obliczony z logarytmicznie przekształconych danych na temat prawdopodobieństwa przeżycia z zastosowaniem aproksymacji rozkładem normalnym i równania Greenwooda.

^c Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa w porównaniu ze schematem daunorubicyna + cytarabina.

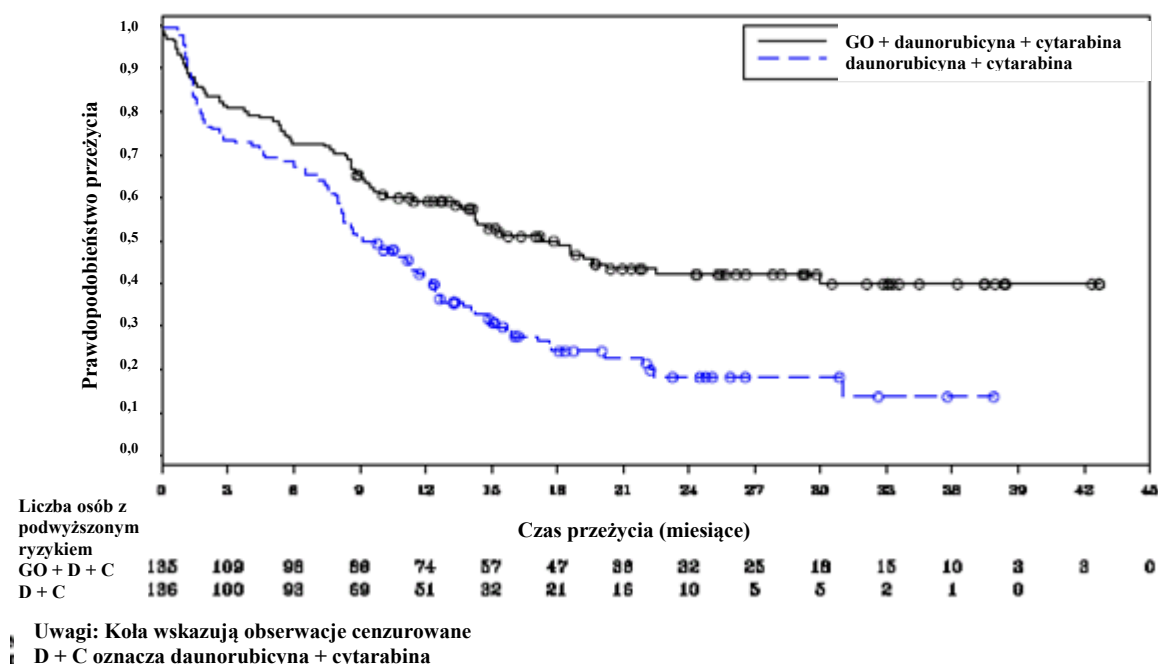
^d Wartość p w dwustronnym teście log-rank.

^e Odpowiedź zdefiniowana jako CR + CRp.

^f Różnica całkowitego odsetka odpowiedzi; CI wyznaczony metodą Santnera i Snella.

^g Oparta na dokładnym teście Fishera.

Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meiera dotyczący czasu przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń w ocenie badacza na podstawie danych pochodzących z badania ALFA-0701 (populacja mITT)



Skróty: C = cytarabina; D = daunorubicyna; GO = gemtuzumab ozogamycyny; mITT = zmodyfikowana populacja ITT

Stosowanie w leczeniu AML w przypadku pacjentów z niekorzystnym obrazem cytogenetycznym

W analizach podgrup badania ALFA-0701 stwierdzono, że dodanie produktu MYLOTARG do standardowego schematu chemioterapii skojarzonej nie spowodowało wydłużenia EFS w podgrupie pacjentów z niekorzystnym obrazem cytogenetycznym (HR 1,11; 95% CI: 0,63; 1,95). EFS i OS analizowane za pomocą klasyfikacji ryzyka w zależności od zmian cytogenetycznych i klasyfikacji ryzyka w zależności od zmian cytogenetyczno-molekularnych przedstawiono poniżej w Tabeli 8 oraz Tabeli 9.

Tabela 8. Czas przeżycia wolny od zdarzeń w ocenie badacza w zależności od kategorii ryzyka AML w badaniu ALFA-0701 (populacja mITT)

	MYLOTARG + daunorubicyna + cytarabina	daunorubicyna + cytarabina
Zmiany cytogenetyczne (korzystne/pośrednie), N	94	95
Liczba zdarzeń, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Mediana EFS w miesiącach [95% CI] ^a	22,5 [15,5–NE]	11,6 [8,3–13,7]
Współczynnik ryzyka [95% CI] ^b	0,460 [0,313– 0,676]	
Wartość p ^c	< 0,0001	
Zmiany cytogenetyczne (niekorzystne), N	27	30
Liczba zdarzeń, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Mediana EFS w miesiącach [95% CI] ^a	4,5 [1,1–7,4]	2,8 [1,6–8,7]
Współczynnik ryzyka [95% CI] ^b	1,111 [0,633– 1,949]	
Wartość p ^c	0,7151	

ELN (korzystne/pośrednie), N	86	91
Liczba zdarzeń, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Mediana EFS w miesiącach [95% CI] ^a	22,5 [15,5–NE]	12,2 [8,5–14,3]
Współczynnik ryzyka [95% CI] ^b	0,485 [0,325–0,724]	
Wartość p ^c	0,0003	
ELN (złe/niekorzystne), N	37	36
Liczba zdarzeń, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Mediana EFS w miesiącach [95% CI] ^a	7,4 [3,7–14,3]	4,0 [1,7–8,6]
Współczynnik ryzyka [95% CI] ^b	0,720 [0,430–1,205]	
Wartość p ^c	0,2091	

Badanie ALFA-0701 nie zostało zaprojektowane w celu prospektywnej oceny korzyści stosowania produktu MYLOTARG w poszczególnych podgrupach; analizy przedstawione zostały wyłącznie w celach opisowych. W oparciu o podstawową definicję EFS: daty zdarzeń (niepowodzenie leczenia indukującego, nawrót choroby lub zgon) ustalone przez badacza.

Populacja mITT obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani (chyba że wycofali zgodę na udział w badaniu przed rozpoczęciem leczenia) i którzy zostali poddani analizie zgodnie z pierwotną randomizacją do badanych grup.

Skróty: AML = ostra białaczka szpikowa; CI = przedział ufności; EFS = czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń (ang. event-free survival); ELN = European LeukaemiaNet; mITT = zmodyfikowana populacja ITT (ang. modified intent-to-treat); n = liczba; N = liczba; NE = wartość niemożliwa do oszacowania

^a Mediana oszacowana metodą Kaplana-Meiera; CI wyliczony metodą Brookmeyera-Crowleya z transformacją logarytmiczną.

^b Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa w porównaniu ze schematem daunorubicyna + cytarabina.

^c Wartość p w dwustronnym teście log-rank.

Tabela 9. Całkowity czas przeżycia w zależności od kategorii ryzyka AML w badaniu ALFA-0701 (populacja mITT)

	MYLOTARG + daunorubicyna + cytarabina	daunorubicyna + cytarabina
Zmiany cytogenetyczne (korzystne/pośrednie), N	94	95
Liczba zgonów, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
Mediana OS w miesiącach [95% CI] ^a	38,6 [24,4; NE]	26,0 [18,9; 39,7]
Współczynnik ryzyka [95% CI] ^b	0,747 [0,511; 1,091]	
Wartość p ^c	0,1288	
Zmiany cytogenetyczne (niekorzystne), N	27	30
Liczba zgonów, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
Mediana OS w miesiącach [95% CI] ^a	12,0 [4,2; 14,2]	13,5 [9,4; 27,3]
Współczynnik ryzyka [95% CI] ^b	1,553 [0,878; 2,748]	
Wartość p ^c	0,1267	
ELN (korzystne/pośrednie), N	86	91
Liczba zgonów, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
Mediana OS w miesiącach [95% CI] ^a	45,6 [25,5; NE]	26,9 [19,3; 46,5]
Współczynnik ryzyka [95% CI] ^b	0,730 [0,489; 1,089]	
Wartość p ^c	0,1216	
ELN (złe/niekorzystne), N	37	36
Liczba zgonów, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
Mediana OS w miesiącach [95% CI] ^a	13,2 [7,0; 18,5]	13,5 [10,8; 19,8]
Współczynnik ryzyka [95% CI] ^b	1,124 [0,677; 1,867]	
Wartość p ^c	0,6487	

Badanie ALFA-0701 nie zostało zaprojektowane w celu prospektywnej oceny korzyści stosowania produktu MYLOTARG w poszczególnych podgrupach; analizy przedstawione zostały wyłącznie w celach opisowych. Populacja mITT obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani (chyba że wycofali zgodę na udział w badaniu przed rozpoczęciem leczenia) i którzy zostali poddani analizie zgodnie z pierwotną randomizacją do badanych grup.

Skróty: AML = ostra białaczka szpikowa; CI = przedział ufności; ELN = European LeukaemiaNet; mITT = zmodyfikowana populacja ITT (ang. modified intent-to-treat); n = liczba; N = liczba; NE = wartość niemożliwa do oszacowania; OS = całkowity czas przeżycia (ang. overall survival)

- a. Mediana oszacowana metodą Kaplana-Meiera; CI wyliczony metodą Brookmeyera-Crowleya z transformacją logarytmiczną.
- b. Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa w porównaniu ze schematem daunorubicyna + cytarabina.
- c. Wartość p w dwustronnym teście log-rank.

Dzieci i młodzież

Badanie z udziałem dzieci i młodzieży

W badaniu z randomizacją (COG AAML0531), w którym oceniano stosowanie standardowego schematu chemioterapii samodzielnie lub w skojarzeniu z produktem MYLOTARG u 1022 nowo zdiagnozowanych dzieci (94,3% pacjentów w wieku < 18 lat) i młodych osób dorosłych (5,7% pacjentów), mediana wieku wynosiła 9,7 roku (zakres: 0,003–29,8 roku), a pacjenci z *de novo* AML zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej wyłącznie standardowy schemat chemioterapii podawanej w 5 cyklach lub do grupy otrzymującej ten sam schemat chemioterapii w skojarzeniu z 2 dawkami produktu MYLOTARG (3 mg/m² pc./dawkę), które podawano podczas 1. cyklu leczenia indukującego (pierwsza dawka) i podczas 2. cyklu intensyfikacji leczenia (druga dawka). W badaniu wykazano, że dodanie produktu MYLOTARG do schematu intensywnej chemioterapii spowodowało wydłużenie EFS (3 lata: 53,1% w porównaniu z 46,9%; HR 0,83; 95% CI: 0,70;0,99; p=0,04) w leczeniu *de novo* AML ze względu na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby oraz tendencję do wydłużenia OS w grupie pacjentów otrzymujących produkt MYLOTARG, co nie było jednak istotne statystycznie (3 lata: 69,4% w porównaniu z 65,4%; HR 0,91; 95% CI: 0,74;1,13; p=0,39). W badaniu tym stwierdzono jednak również, że u pacjentów z AML o niskim ryzyku występowała zwiększona toksyczność (śmiertelność po remisji choroby z powodu działań toksycznych), co przypisano długotrwałej neutropenii, która wystąpiła po podaniu gemtuzumabu ozogamycyny podczas 2. cyklu intensyfikacji leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.8). Nie ustalono jednak optymalnej dawki gemtuzumabu ozogamycyny u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Gemtuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciała-lek (ADC) składającym się z przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD33 (hP67,6), które jest kowalencyjnie związane z substancją cytotoksyczną N-acetylo-gamma-kalicheamycyną. Właściwości farmakokinetyczne gemtuzumabu ozogamycyny zostały opisane na podstawie pomiaru parametrów farmakokinetycznych przeciwciała (hP67,6), jak również wszystkich pochodnych kalicheamycyny oraz jej niesprzężonych pochodnych. Biorąc pod uwagę, że w przypadku nienaruszonej cząsteczki gemtuzumabu ozogamycyny za wybiórczość wobec miejsca docelowego odpowiedzialne jest hP67,6, a także ze względu na to, że dawkowanie gemtuzumabu ozogamycyny określone jest w miligramach białka (hP67,6), jako główny parametr farmakokinetyczny podawane jest stężenie hP67,6. Po związaniu gemtuzumabu ozogamycyny z miejscem docelowym zostaje on poddany internalizacji a N-acetylo-kalicheamycyna jest uwalniana w wyniku hydrolitycznego rozszczepienia łącznika. Oznaczanie parametrów farmakokinetycznych dla niesprzężonej kalicheamycyny było ograniczone ze względu na niskie stężenia w krążeniu ogólnym.

W warunkach klinicznych nie zebrano żadnych danych farmakokinetycznych dotyczących frakcjonowanego schematu dawkowania, uzyskano je natomiast w wyniku symulacji przy użyciu modelu farmakokinetyki populacyjnej. Chociaż dawka całkowita we frakcjonowanym schemacie dawkowania jest o połowę mniejsza niż w pierwotnym schemacie dawkowania (9 mg/m² pc. w porównaniu z 18 mg/m² pc.), przewidywana całkowita wartość AUC dla hP67,6 w trakcie cyklu leczenia jest równa 25%, natomiast wartość C_{max} wynosi 24% wartości pierwotnego schematu dawkowania 9 mg/m² pc., ponieważ farmakokinetyka ma charakter nieliniowy. Przewiduje się, że

gdyby gemtuzumab ozogamycyny był podawany w dawce 3 mg/m² pc. w dniach 1., 4. i 7., wartość C_{max} przeciwciała hP67,6 pod koniec infuzji wynosiłaby 0,38 mg/l po podaniu pierwszej dawki i zwiększyłaby się do 0,63 mg/l po podaniu trzeciej dawki.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* stopień wiązania dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamycyny z białkami ludzkiego osocza wynosi około 97%. W warunkach *in vitro* dimetylohydrazyd N-acetylo-gamma-kalicheamycyny jest substratem glikoproteiny P (P-gp). U pacjentów całkowita objętość dystrybucji przeciwciała hP67,6 [suma V1 (10 l) i V2 (15 l)] wynosiła około 25 l.

Metabolizm

Zakłada się, że główny szlak metaboliczny gemtuzumabu ozogamycyny obejmuje uwalnianie dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamycyny w wyniku hydrolizy. W badaniach *in vitro* wykazano, że dimetylohydrazyd N-acetylo-gamma-kalicheamycyny jest intensywnie metabolizowany głównie w procesie nieenzymatycznej redukcji reszt disiarczkowych. Oczekuje się, że aktywność (cytotoksyczność) powstałych w ten sposób metabolitów ulega znacznemu osłabieniu. U pacjentów stężenia niesprężonej kalicheamycyny w osoczu były zazwyczaj małe, a przewidywana średnia wartość C_{max} po podaniu trzeciej dawki wynosiła 1,5 ng/ml.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Wpływ innych produktów leczniczych na gemtuzumab ozogamycyny

W warunkach *in vitro* dimetylohydrazyd N-acetylo-gamma-kalicheamycyny jest głównie metabolizowany w reakcjach redukcji nieenzymatycznej. W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne podawanie gemtuzumabu ozogamycyny z inhibitorami lub induktorami cytochromu P450 (CYP) lub urydino-5'-difosfo-glukuronylotransferazą (UGT), które zalicza się do enzymów metabolizujących leki, wpływało na ekspozycję na dimetylohydrazyd N-acetylo-gamma-kalicheamycyny.

Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej nie przewiduje się, aby skojarzenie gemtuzumabu ozogamycyny z hydroksymocznikiem, DNR i AraC powodowało istotne klinicznie zmiany w farmakokinetyce hP67,6 lub niesprężonej kalicheamycyny.

Wpływ gemtuzumabu ozogamycyny na inne produkty lecznicze

Wpływ na substraty CYP

W badaniach *in vitro* wykazano, że dimetylohydrazyd N-acetylo-gamma-kalicheamycyny i gemtuzumab ozogamycyny cechują się niskim potencjałem hamowania aktywności CYP1A2, CYP2A6 (badania przeprowadzono wyłącznie z zastosowaniem gemtuzumabu ozogamycyny), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5 w stężeniach istotnych klinicznie. W badaniach *in vitro* wykazano, że dimetylohydrazyd N-acetylo-gamma-kalicheamycyny oraz gemtuzumab ozogamycyny cechują się niskim potencjałem indukowania aktywności CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 w stężeniach istotnych klinicznie.

Wpływ na substraty UGT

W badaniach *in vitro* wykazano, że dimetylohydrazyd N-acetylo-gamma-kalicheamycyny cechuje się niskim potencjałem hamowania aktywności UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7 w stężeniach istotnych klinicznie.

Wpływ na substraty transporterów leków

W badaniach *in vitro* wykazano, że dimetylohydrazyd N-acetylo-gamma-kalicheamycyny cechuje się

niskim potencjałem hamowania aktywności P-gp, białka oporności raka piersi (BCRP), pompy eksportu soli kwasów żółciowych (BSEP), białka oporności wielolekowej MRP2, białka ekstruzji wielolekowej i toksyn MATE1 i MATE2K, transporterów anionów organicznych OAT1 i OAT3, transportera kationów organicznych OCT1 i OCT2 oraz polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1B1 i OATP1B3 w stężeniach istotnych klinicznie.

Wpływ na podawane jednocześnie cytostatyki

W oparciu o analizy farmakokinetyki populacyjnej (PK) nie przewiduje się, aby skojarzenie gemtuzumabu ozogamycyny z DNR i AraC powodowało istotne klinicznie zmiany w farmakokinetyce tych leków.

Eliminacja

Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej przewidywana wartość klirensu (CL) dla hP67,6 z osocza wynosi 3 l/h bezzwłocznie po podaniu pierwszej dawki i następnie 0,3 l/h. Końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) dla hP67,6 wyliczono na około 116 godzin dla typowego pacjenta w przypadku podania zalecanej dawki (3 mg/m² pc.) produktu MYLOTARG.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Wiek, rasa i płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek, rasa i płeć pacjentów nie mają znaczącego wpływu na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm ani eliminację gemtuzumabu ozogamycyny.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych dotyczących stosowania gemtuzumabu ozogamycyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie przewiduje się, aby na klirens gemtuzumabu ozogamycyny (przeciwciała hP67,6 i niesprężonej kalicheamycyny) miały wpływ łagodne zaburzenia czynności wątroby określone według kryteriów klasyfikacji zaburzeń wątroby National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG). Do analizy włączono 406 pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby określonymi według klasyfikacji NCI ODWG: łagodne (B1, n=58 i B2, n=19), umiarkowane (C, n=6) i prawidłowa czynność wątroby (n=322) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych dotyczących stosowania gemtuzumabu ozogamycyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej na grupie 406 pacjentów stwierdzono, że klirens gemtuzumabu ozogamycyny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CL_{cr}] 60–89 ml/min; n=149) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{cr} 30–59 ml/min; n=47) był podobny do klirensu występującego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min; n=209). Nie badano farmakokinetyki gemtuzumabu ozogamycyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Na podstawie wyników modelowania populacyjnego ustalono, że farmakokinetyka gemtuzumabu ozogamycyny (przeciwciała hP67,6 i niesprężonej kalicheamycyny) jest podobna u dorosłych i dzieci z AML w schemacie dawkowania 9 mg/m² pc.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Główne toksyczności dotyczyły wątroby, szpiku kostnego i narządów limfatycznych, parametrów hematologicznych (zmniejszenie masy krwinek czerwonych i liczby krwinek białych, głównie limfocytów), nerek, oczu oraz męskich i żeńskich narządów rozrodczych. Wpływ na wątrobę, nerki i narządy rozrodcze u samców szczurów oraz tkanki limfoidalne u małp był nieodwracalny (na poziomie ekspozycji około 18-krotnie większym u szczurów i 36-krotnie większym u małp od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu trzeciej dawki 3 mg/m² pc. określonej na podstawie wartości AUC₁₆₈). Szkodliwy wpływ na żeńskie narządy rozrodcze i oczy u małp obserwowano w 12-tygodniowym badaniu (na poziomie ekspozycji, odpowiednio, 193- i 322-krotnie większym od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu trzeciej dawki 3 mg/m² pc. określonej na podstawie wartości AUC₁₆₈). Znaczenie nieodwracalnych zmian odnotowanych u zwierząt nie zostało potwierdzone względem ludzi. Nie odnotowano wpływu stosowania produktu MYLOTARG na układ nerwowy zwierząt. Po podaniu innych koniugatów przeciwciała z kalicheamycyną szczurom zaobserwowano zmiany w układzie nerwowym.

Genotoksyczność

Gemtuzumab ozogamycyny wykazuje działanie klastogenne. Takie działanie jest zgodne ze znanymi przypadkami uszkodzeń DNA wywoływanymi przez kalicheamycynę i inne przeciwnowotworowe antybiotyki enedynowe. Dimetylohydrazyd N-acetylo-gamma-kalicheamycyny (uwolniona cytotoksyna) wykazuje działanie mutagenne i klastogenne.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących rakotwórczego działania gemtuzumabu ozogamycyny. W badaniach toksyczności u szczurów zaobserwowano wystąpienie zmian przednowotworowych (minimalny lub nieznaczny rozrost komórek owalnych) w wątrobie na poziomie ekspozycji około 54-krotnie większej od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu trzeciej dawki 3 mg/m² pc. określonej na podstawie wartości AUC₁₆₈. U małp natomiast nie zaobserwowano żadnych zmian przednowotworowych ani nowotworowych na poziomie ekspozycji około 115-krotnie większej od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu trzeciej dawki 3 mg/m² pc. określonej na podstawie wartości AUC₁₆₈. Znaczenie zmian odnotowanych u zwierząt nie zostało potwierdzone względem ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniu dotyczącym płodności u samic szczurów po podaniu dawek toksycznych dla matek (na poziomie ekspozycji około 9,7-krotnie większej od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu trzeciej dawki 3 mg/m² pc. określonej na podstawie wartości AUC₁₆₈) stwierdzono nieznacznie zmniejszoną liczbę ciałek żółtych i zwiększoną śmiertelność zarodków. Szkodliwy wpływ na układ rozrodczy samic małp (atrofię jajników, jajowodów, macicy i szyjki macicy) zaobserwowano w badaniu trwającym 12 tygodni (na poziomie ekspozycji około 193-krotnie większym od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu trzeciej dawki 3 mg/m² pc.).

W badaniu dotyczącym płodności u samców szkodliwy wpływ na reprodukcję przejawiał się zmniejszeniem liczby spermatogonii i spermatocytów, zmniejszeniem liczby spermatyd w jądrach i plemników w najądrzach, wakuolizacją jąder komórkowych w spermatydach i (lub) wytworzeniem się komórek olbrzymich. Ponadto odnotowano również szkodliwy wpływ na jądra, najądrza, gruczoł mlekowy oraz na płodność. Po ponownym skojarzeniu samców szczurów po 9-tygodniowym okresie od podania ostatniej dawki produktu zaobserwowano nasilony wpływ na nasienie i płodność, ale jednocześnie odnotowano częściową normalizację liczby spermatogonii i spermatocytów w jądrach. Wpływ na narządy rozrodcze u samców szczurów był częściowo odwracalny lub nieodwracalny (patrz punkt 4.6). Szkodliwy wpływ na reprodukcję u samców (jądra, najądrza, pęcherzyki nasienne) małp

obserwowano na poziomie ekspozycji około 66-krotnie większym od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi po podaniu trzeciej dawki 3 mg/m² pc.).

W badaniach toksyczności dla zarodka i płodu obserwowano takie nieprawidłowości, jak zmniejszenie masy ciała płodu, jak również zwiększoną częstość występowania falistych żeber i zaburzonego kostnienia szkieletu u płodu. Odnotowano zwiększoną śmiertelność zarodków i nieprawidłowości morfologiczne płodu, do których zaliczały się: zniekształcenie palców, brak łuku aorty, wady w obrębie kości długich w kończynach przednich, zniekształcone łopatki, brak trzonów kręgów grzbietu i występowanie zespolenia segmentów mostka płodowego. Zwiększoną śmiertelność zarodków obserwowano również w przypadku występowania działań toksycznych w organizmie matczynym. Najmniejsza dawka, jaka wywierała szkodliwy wpływ na zarodek i płód, korelowała z 9,7-krotną ekspozycją kliniczną u ludzi po podaniu trzeciej dawki 3 mg/m², w oparciu o wartości AUC₁₆₈ (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dekstran 40
Sacharoza
Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu wodorofosforan bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

5 lat

Roztwór po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztwór należy chronić przed światłem i natychmiast zużyć. Jeśli produktu nie można natychmiast zużyć, rozcieńczony roztwór może być przechowywany przez maksymalnie 18 godzin w lodówce (2°C–8°C) od czasu pierwszego nakłucia fiolki, a w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) nie dłużej niż przez 6 godzin. Okres ten obejmuje czas potrzebny na rekonstytucję, rozcieńczenie i podanie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka wykonana ze szkła oranżowego typu I z korkiem z kauczuku butylowego zabezpieczonym karbowaną uszczelką z kapslem z odrywaniem wieczkiem zawierająca 5 mg gemtuzumabu ozogamycyny.

Każde pudełko zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas rekonstrukcji i rozcieńczania należy stosować odpowiednią technikę aseptyczną. Produkt leczniczy MYLOTARG jest wrażliwy na światło i podczas rekonstrukcji, rozcieńczania i podawania należy go chronić przed światłem ultrafioletowym.

Rekonstrukcja

- Obliczyć wymaganą dawkę produktu MYLOTARG (w mg).
- Przed rekonstrukcją należy odczekać około 5 minut, aż fiołka osiągnie temperaturę pokojową (poniżej 25°C). Każdą fiolkę 5 mg rozpuścić w 5 ml wody do wstrzykiwań w celu uzyskania roztworu gemtuzumabu ozogamycyny o stężeniu 1 mg/ml do jednorazowego użycia.
- Delikatnie obracać fiolkę, aby ułatwić rozpuszczenie. Nie potrząsać.
- Zrekonstruowany roztwór sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany barwy. Przygotowany roztwór może zawierać małe białe lub prawie białe, nieprzezroczyste lub przezroczyste oraz amorficzne lub włókniste cząstki.
- Produkt MYLOTARG nie zawiera środków konserwujących o działaniu bakteriostatycznym.
- Jeżeli zrekonstruowany roztwór nie może zostać natychmiast zużyty, może być przechowywany w oryginalnej fiołce przez maksymalnie 6 godzin w lodówce (2°C–8°C), a w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) nie dłużej niż przez 3 godziny. Chronić przed światłem i nie zamrażać.

Rozcieńczanie

- Obliczyć wymaganą objętość zrekonstruowanego roztworu potrzebną do uzyskania odpowiedniej dawki w zależności od powierzchni ciała pacjenta. Pobrać obliczoną objętość roztworu z fiołki za pomocą strzykawki. Fiolki produktu MYLOTARG zawierają 5 mg produktu leczniczego bez nadmiaru. Po rekonstrukcji roztworu do uzyskania stężenia 1 mg/ml (wedle zaleceń) możliwa do pobrania zawartość fiołki jest równa 4,5 mg (4,5 ml). Chronić przed światłem. Wyrzucić wszelkie pozostałości niezaużytego zrekonstruowanego roztworu znajdującego się w fiołce.
- Poszczególne dawki mieszać do uzyskania stężenia od 0,075 mg/ml do 0,234 mg/ml zgodnie z poniższymi instrukcjami:
 - Dawki mniejsze niż 3,9 mg należy przygotować do podania strzykawką. Dodać zrekonstruowany roztwór produktu MYLOTARG do strzykawki z roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania ostatecznego stężenia od 0,075 mg/ml do 0,234 mg/ml. Chronić przed światłem.
 - Dawki większe lub równe 3,9 mg należy rozcieńczyć w strzykawce lub worku infuzyjnym w odpowiedniej objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w celu uzyskania ostatecznego stężenia roztworu od 0,075 mg/ml do 0,234 mg/ml. Chronić przed światłem.
- Ostrożnie odwrócić pojemnik infuzyjny, aby wymieszać rozcieńczony roztwór. Nie potrząsać.
- Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) roztwór produktu MYLOTARG należy natychmiast podać w postaci infuzji. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) przez maksymalnie 6 godzin. Okres ten obejmuje 2-godzinny czas infuzji i, jeśli zachodzi taka potrzeba, 1-godzinny czas potrzebny na osiągnięcie przez schłodzony roztwór temperatury pokojowej (poniżej 25°C). Rozcieńczony roztwór można przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C–8°C przez maksymalnie 12 godzin. Chronić przed światłem i nie zamrażać.
- Zaleca się korzystanie z worków infuzyjnych wykonanych z polichlorku winylu (PVC) zawierającego DEHP lub z poliolefin (polipropylenu i (lub) polietylenu).

Podawanie

- Rozcieńczony roztwór wymaga filtracji. Podczas infuzji produktu MYLOTARG należy używać

wbudowanego filtra wykonanego z polieterosulfonu (PES) o średnicy porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białek.

- W przypadku dawek podawanych za pomocą strzykawki należy korzystać z linii infuzyjnych o małej średnicy z wbudowanym filtrem wykonanym z polieterosulfonu (PES) o rozmiarze porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białek.
- Podczas infuzji worek infuzyjny lub strzykawki należy chronić przed światłem, przykrywając je osłoną nieprzepuszczającą światła (w tym światła ultrafioletowego). Linia infuzyjna nie musi być chroniona przed światłem.
- Rozcieńczony roztwór należy podawać w postaci 2-godzinnej infuzji. Zaleca się stosowanie linii infuzyjnych wykonanych z PVC (zawierającego lub niezawierającego DEHP) lub polietylenu.

Nie wolno mieszać produktu MYLOTARG ani podawać go w postaci infuzji razem z innymi produktami leczniczymi.

Informacje dotyczące rozcieńczania, przechowywania i podawania produktu leczniczego w postaci infuzji znajdują się również w punkcie 6.3.

Usuwanie

Należy postępować zgodnie z procedurami dotyczącymi usuwania odpadów toksycznych zalecanymi w przypadku przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1277/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA
I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA
DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC
401 North Middletown Road
Pearl River, New York 10965
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MYLOTARG 5 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
gemtuzumab ozogamycyny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 5 mg gemtuzumabu ozogamycyny.
Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 1 mg/ml gemtuzumabu ozogamycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Dekstran 40, sacharoza, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu wodorofosforan bezwodny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1277/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

MYLOTARG 5 mg proszek do sporządzania koncentratu
gemtuzumab ozogamycyny
Do infuzji dożylniej po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY

5 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

MYLOTARG 5 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji gemtuzumab ozogamycyny

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek MYLOTARG i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MYLOTARG
3. Jak będzie podawany lek MYLOTARG
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek MYLOTARG
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek MYLOTARG i w jakim celu się go stosuje

Lek MYLOTARG zawiera substancję czynną gemtuzumab ozogamycyny, lek przeciwnowotworowy, który składa się z przeciwciała monoklonalnego połączonego z substancją mającą za zadanie niszczenie komórek nowotworowych. Substancja ta jest dostarczana do komórek nowotworowych przez przeciwciało monoklonalne. Przeciwciało monoklonalne jest białkiem, które rozpoznaje określone komórki nowotworowe.

Lek MYLOTARG stosuje się w leczeniu określonego rodzaju nowotworu zwanego ostrą białaczką szpikową (AML), w którym szpik kostny wytwarza nieprawidłowe krwinki białe. Lek MYLOTARG jest przeznaczony do leczenia AML u pacjentów w wieku 15 lat i starszych, u których nie zastosowano dotychczas innych metod leczenia. Lek MYLOTARG nie jest przeznaczony do stosowania u pacjentów z nowotworem zwanym ostrą białaczką promielocytową (APL).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MYLOTARG

Kiedy nie stosować leku MYLOTARG:

- jeśli pacjent ma uczulenie na gemtuzumab ozogamycyny lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem pierwszej dawki leku i w trakcie leczenia należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence, jeśli u pacjenta występują lub występowały:

- **choroby dotyczące wątroby:** lek MYLOTARG może powodować w trakcie lub po zakończeniu leczenia chorobę potencjalnie zagrażającą życiu zwaną chorobą wenookluzyjną wątroby, w przebiegu której naczynia krwionośne w wątrobie zostają uszkodzone i zablokowane przez zakrzepy krwi, co może objawiać się zatrzymaniem płynów, szybkim przyrostem masy

ciała, powiększeniem wątroby (które może być bolesne) i wodobrzuszem (nadmiernym nagromadzeniem płynu w jamie brzusznej).

- **reakcja alergiczna:** świszczący oddech, trudności w oddychaniu, duszność lub kaszel suchy lub mokry, pokrzywka, świąd, obrzęk lub gorączka i dreszcze (objawy reakcji związanej z infuzją) w trakcie infuzji leku MYLOTARG lub na krótko po jej zakończeniu.
- **zakażenie** lub pacjent podejrzewa, że występuje u niego zakażenie, bądź też pacjent odczuwa dreszcze, rozgrzanie lub ma gorączkę. Niektóre zakażenia mogą mieć ciężki charakter, niekiedy zagrażający życiu.
- **krwawienie:** nietypowe krwawienia, krwawienie z dziąseł, łatwe powstawanie siniaków lub regularne krwawienia z nosa.
- **niedokrwistość:** bóle głowy, uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub bladość.
- **reakcja związana z infuzją:** w trakcie infuzji leku MYLOTARG lub na krótko po jej zakończeniu występują następujące objawy: zawroty głowy, zmniejszenie ilości oddawanego moczu, dezorientacja, wymioty, nudności, obrzęk, duszność lub zaburzenia rytmu serca (może to być potencjalnie zagrażające życiu powikłanie zwane zespołem rozpadu guza).

Dzieci i młodzież

Leku MYLOTARG nie wolno stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat, ponieważ w tej populacji dostępne są tylko ograniczone dane.

Lek MYLOTARG a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków wydawanych bez recepty i preparatów ziołowych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed otrzymaniem tego leku.

Kobiety nie mogą zajść w ciążę, a mężczyźni doprowadzić do ciąży. Kobiety muszą stosować 2 skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 7 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku. Mężczyźni muszą stosować 2 skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 4 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki leku. Jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta zajdzie w ciążę podczas stosowania tego leku, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć informacji na temat metod zachowania płodności.

Kobiety, u których zachodzi konieczność stosowania leku MYLOTARG, muszą zaprzestać karmienia piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Należy skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jeśli pacjent odczuwa nadmierne zmęczenie, zawroty głowy lub ból głowy (są to działania niepożądane leku MYLOTARG, które występują bardzo często), nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek MYLOTARG zawiera sód

Niniejszy lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce. Zasadniczo więc jest to produkt „niezawierający sodu”.

3. Jak będzie podawany lek MYLOTARG

- Lek MYLOTARG będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci kroplówki dożylniej (zwanej też wlewem dożylnym lub infuzją dożylną) stopniowo przez 2 godziny.
- Odpowiednią dla pacjenta dawkę leku ustala lekarz lub pielęgniarka.

- Jeśli u pacjenta wystąpią pewne działania niepożądane, lekarz może zmienić dawkę leku MYLOTARG, przerwać jego podawanie lub całkowicie zaprzestać jego stosowania.
- Lekarz może zmniejszyć dawkę leku w zależności od odpowiedzi organizmu pacjenta na leczenie.
- Podczas leczenia lekarz zleci wykonywanie regularnych badań krwi w celu kontrolowania działań niepożądanych leku oraz odpowiedzi organizmu pacjenta na leczenie.
- Przed podaniem leku MYLOTARG pacjent otrzyma leki pomagające złagodzić objawy, takie jak gorączka i dreszcze, znane jako reakcje na wlew, które występują w trakcie trwania wlewu lub na krótko po jego zakończeniu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre z działań niepożądanych mogą mieć ciężki charakter i mogą wystąpić podczas podawania leku MYLOTARG lub po zakończeniu leczenia. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią następujące ciężkie działania niepożądane (patrz również punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku MYLOTARG”):

- **Problemy z wątrobą**
Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi szybki przyrost masy ciała, pacjent odczuwa ból w prawej części nadbrzusza lub u pacjenta gromadzi się płyn, powodując powiększenie brzucha. Lekarz może wykonać badania krwi i wykryć nieprawidłowości w wynikach badań czynnościowych wątroby, które mogą być objawem potencjalnie zagrażającej życiu choroby o nazwie choroba wenoobłądlawa wątroby.
- **Krwawienie (objaw małej liczby krwinek zwanych płytkami krwi)**
Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta łatwo powstają siniaki lub występują regularne krwawienia z nosa bądź czarne smoliste stolce, odkrztuszanie krwi, krwawa plwocina lub zmiany stanu psychicznego.
- **Zakażenia (objaw małej liczby krwinek białych zwanej neutrofilami)**
Niektóre zakażenia mogą mieć ciężki charakter i być wywoływane przez wirusy, bakterie lub wynikać z innych przyczyn niekiedy zagrażających życiu.
- **Powikłanie o nazwie zespół rozpadu guza**
Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią następujące objawy: zawroty głowy, zmniejszenie ilości oddawanego moczu, dezorientacja, wymioty, nudności, obrzęk, duszność lub zaburzenia rytmu serca.
- **Reakcje związane z wlewem**
Leki tego typu (przeciwciała monoklonalne) mogą powodować reakcje związane z wlewem, takie jak wysypka, duszność, trudności w oddychaniu, ucisk w klatce piersiowej, dreszcze lub gorączkę, ból kręgosłupa.

Pozostałe działania niepożądane to:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenia (w tym ciężkie zakażenia)
- zmniejszenie liczby płytek krwi (krwinek, które pomagają w krzepnięciu krwi)
- zmniejszenie liczby krwinek białych, co może prowadzić do ogólnego osłabienia i zwiększać skłonność do zakażeń

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), co może prowadzić do zmęczenia i duszności
- zwiększone stężenie cukru we krwi
- zmniejszone łaknienie
- ból głowy
- przyspieszone bicie serca
- krwawienie
- obniżone ciśnienie tętnicze krwi
- podwyższone ciśnienie tętnicze krwi
- skrócenie oddechu
- wymioty
- biegunka
- ból brzucha
- nudności (mdłości)
- zapalenie jamy ustnej
- zaparcia
- odchylenia wyników badań czynnościowych wątrobowych (które mogą wskazywać na uszkodzenie wątroby)
- wysypka skórna
- gorączka
- obrzęk (nadmiar płynu w tkankach organizmu powodujący opuchnięcie dłoni i stóp)
- zmęczenie
- dreszcze
- zmiany w aktywności różnych enzymów we krwi (mogą pojawiać się w wynikach badań krwi)
- wydłużony czas krzepnięcia krwi
- wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi

Często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- objawy reakcji związanych z wlewem występujące w trakcie podawania wlewu leku MYLOTARG lub po jego zakończeniu, takie jak: wysypka, duszność, trudności w oddychaniu, ucisk w klatce piersiowej, dreszcze lub gorączka, ból kręgosłupa
- objawy powiększonej wątroby (hepatomegalia), takie jak powiększony brzuch
- nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby
- nadmierne nagromadzenie płynu w jamie brzusznej
- niestrawność
- zapalenie przełyku
- choroba wenookluzyjna wątroby (VOD) obejmująca objawy powiększonej wątroby, ból w górnej prawej części brzucha, zażółcenie skóry i białek, nagromadzenie płynu w jamie brzusznej, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby
- zażółcenie skóry lub białek spowodowane przez problemy z wątrobą lub krwią (żółtaczką)
- zaczerwienienie skóry
- swędzenie skóry
- niewydolność narządów wewnętrznych

Niezbyt często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 100 osób):

- niewydolność wątroby
- zespół Budda-Chiariego obejmujący ból w górnej prawej części brzucha, nieprawidłowe powiększenie wątroby i (lub) nagromadzenie płynu w jamie brzusznej związane z zakrzepami krwi w wątrobie. Objawy mogą obejmować również nudności i (lub) wymioty.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- śródmiąższowe zapalenie płuc (zapalenie płuc, którego objawami są kaszel i trudności w oddychaniu)
- zapalenie jelit związane z małą liczbą krwinek białych we krwi
- zapalenie pęcherza moczowego, którego objawem jest krwawienie z pęcherza

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek MYLOTARG

Lek MYLOTARG będzie przechowywany przez fachowych pracowników ochrony zdrowia w szpitalu lub klinice.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełka po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarte fiolki: Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem.

Roztwór po rekonstytucji i rozcieńczeniu: Po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztwór należy chronić przed światłem i natychmiast zużyć. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) przez maksymalnie 6 godzin. Rozcieńczony roztwór można przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C–8°C przez maksymalnie 12 godzin.

Nie należy stosować tego leku, jeśli przed podaniem zauważy się w nim jakiegokolwiek cząstki stałe lub zmianę barwy.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek MYLOTARG

- Substancją czynną leku jest gemtuzumab ozogamycyny.
- Każda fiolka zawiera 5 mg gemtuzumabu ozogamycyny.
- Po rekonstytucji każdy ml stężonego roztworu zawiera 1 mg gemtuzumabu ozogamycyny.
- Pozostałe składniki to: dekstran 40, sacharoza, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu wodorofosforan bezwodny. Patrz punkt 2 „Lek MYLOTARG zawiera sód”.

Jak wygląda lek MYLOTARG i co zawiera opakowanie

Lek MYLOTARG ma postać proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Produkt dostarczany jest w postaci bryły lub proszku o barwie białej lub prawie białej.

Każde pudełko zawiera 1 fiolkę wykonaną ze szkła oranżowego z korkiem z kauczuku zabezpieczonym karbowaną uszczelką z kapslem z odrywaniem wieczkiem.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin22
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

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

France

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 52 51 4000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36-1-488-37-00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

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

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

--

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Podczas rekonstytucji i rozcieńczania należy stosować odpowiednią technikę aseptyczną. Produkt MYLOTARG jest wrażliwy na światło i podczas rekonstytucji, rozcieńczania i podawania należy go chronić przed światłem ultrafioletowym.

Rekonstytucja

- Obliczyć wymaganą dawkę produktu MYLOTARG (w mg).
- Przed rekonstytucją należy odczekać około 5 minut, aż fiolka osiągnie temperaturę pokojową (poniżej 25°C). Każdą fiolkę 5 mg rozpuścić w 5 ml wody do wstrzykiwań w celu uzyskania roztworu gemtuzumabu ozogamycyny o stężeniu 1 mg/ml do jednorazowego użycia.
- Delikatnie obracać fiolkę, aby ułatwić rozpuszczenie. Nie potrząsać.
- Roztwór sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany barwy. Zrekonstruowany roztwór może zawierać małe białe do kremowych, nieprzezroczyste lub półprzezroczyste i amorficzne lub włókniste cząstki.
- Produkt MYLOTARG nie zawiera środków konserwujących o działaniu bakteriostatycznym.
- Jeżeli zrekonstruowany roztwór nie może zostać natychmiast zużyty, może być przechowywany w oryginalnej fiołce przez maksymalnie 6 godzin w lodówce (2–8°C), a w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) — nie dłużej niż przez 3 godziny. Chronić przed światłem i nie zamrażać.

Rozcieńczanie

- Obliczyć wymaganą objętość zrekonstruowanego roztworu potrzebną do uzyskania odpowiedniej dawki w zależności od powierzchni ciała pacjenta. Pobrać obliczoną objętość roztworu z fiołki za pomocą strzykawki. Fiołki produktu MYLOTARG zawierają 5 mg produktu leczniczego bez nadmiaru. Po rekonstrukcji roztworu do uzyskania stężenia 1 mg/ml (wedle zaleceń) możliwa do wykorzystania zawartość fiołki jest równa 4,5 mg (4,5 ml). Chronić przed światłem. Wyrzucić wszelkie pozostałości niezucytego zrekonstruowanego roztworu znajdujacego się w fiołce.
- Poszczególne dawki mieszać do uzyskania stężenia od 0,075 mg/ml do 0,234 mg/ml zgodnie z poniższymi instrukcjami:
 - Dawki mniejsze niż 3,9 mg należy przygotować do podania strzykawką. Dodać zrekonstruowany roztwór produktu MYLOTARG do strzykawki z roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania ostatecznego stężenia od 0,075 mg/ml do 0,234 mg/ml. Chronić przed światłem.
 - Dawki większe lub równe 3,9 mg należy rozcieńczyć w strzykawce lub worku infuzyjnym w odpowiedniej objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w celu uzyskania ostatecznego stężenia roztworu od 0,075 mg/ml do 0,234 mg/ml. Chronić przed światłem.
- Zaleca się korzystanie z worków infuzyjnych wykonanych z polichlorku winylu (PVC) zawierajacego DEHP lub z poliolefin (z polipropylenu i/lub polietylenu). Ostrożnie odwrócić pojemnik infuzyjny, aby wymieszać rozcieńczony roztwór. Nie potrząsać.
- Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) roztwór produktu MYLOTARG należy natychmiast podać w postaci infuzji. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) przez maksymalnie 6 godzin. Okres ten obejmuje 2-godzinny czas infuzji i, jeśli zachodzi taka potrzeba, 1-godzinny czas potrzebny na osiągnięcie przez schłodzony roztwór temperatury pokojowej (poniżej 25°C). Rozcieńczony roztwór można przechowywać w lodówce w temperaturze 2–8°C przez maksymalnie 12 godzin. Chronić przed światłem i nie zamrażać.

Podawanie

- Rozcieńczony roztwór wymaga filtracji. Podczas infuzji produktu MYLOTARG należy używać wbudowanego filtra wykonanego z polieterosulfonu (PES) o średnicy porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białek.
- W przypadku dawek podawanych za pomocą strzykawki należy korzystać z linii infuzyjnych o małej średnicy z wbudowanym filtrem wykonanym z polieterosulfonu (PES) o rozmiarze porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białek.
- Podczas infuzji worek infuzyjny lub strzykawki należy chronić przed światłem, przykrywając je osłoną nieprzepuszczającą światła (w tym światła ultrafioletowego). Linia infuzyjna nie musi być chroniona przed światłem.
- Rozcieńczony roztwór należy podawać w postaci 2-godzinnej infuzji. Zaleca się stosowanie linii infuzyjnych wykonanych z PVC (zawierajacego lub niezawierajacego DEHP) lub polietylenu.

Nie wolno mieszać produktu MYLOTARG ani podawać go w postaci infuzji razem z innymi produktami leczniczymi.

Usuwanie

- Należy postępować zgodnie z procedurami dotyczącymi usuwania odpadów toksycznych zalecanymi w przypadku przeciwnowotworowych produktów leczniczych.