

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

MYLOTARG 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 5 mg gemtuzumab ozogamicina.

Po rekonstituciji (glejte poglavje 6.6) koncentrirana raztopina vsebuje 1 mg/ml gemtuzumab ozogamicina.

Gemtuzumab ozogamicin je imunokonjugat (ADC – Antibody-Drug Conjugate), sestavljen iz monoklonskega protitelesa, ki je usmerjeno proti CD33 (hP67.6; rekombinantni humanizirani imunoglobulin [Ig] G4, protitelo kapa, pridobljeno iz celične kulture sesalcev v celicah NS0) in kovalentno vezano na citotoksično učinkovino N-acetil-gama-kaliheamicin.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

bela do belkasta pogača ali prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo MYLOTARG je indicirano za kombinirano zdravljenje z daunorubicinom in citarabinom za zdravljenje bolnikov, starih 15 let in več, s predhodno nezdravljeno, *de novo* CD33-pozitivno akutno mieloično levkemijo (AML), razen tistih z akutno promielocitno levkemijo (APL) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo MYLOTARG je treba uporabljati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih obolenj, in v okolju, kjer je takoj na voljo vsa oprema za reanimacijo.

Zdravilo MYLOTARG se sme uporabljati samo pri bolnikih, ki so primerni za intenzivno indukcijsko kemoterapijo.

Premedikacija s kortikosteroidi, antihistaminiki in paracetamolom (oziroma acetaminofenom) je priporočljiva 1 uro pred odmerjanjem kot pomoč pri lajšanju z infuzijo povezanih simptomov (glejte poglavje 4.4).

Uvesti je treba ustrezne ukrepe za preprečevanje razvoja s tumorsko lizo povezane hiperurikemije, kot sta hidracija in dajanje zdravil proti hiperurikemiji ali drugih zdravil za zdravljenje hiperurikemije (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Indukcija

Priporočeni odmerek zdravila MYLOTARG je 3 mg/m²/odmerek (do največ ene 5 mg viala) v obliki 2-urne infuzije na 1., 4. in 7. dan v kombinaciji s 60 mg/m²/dan daunorubicina v obliki 30-minutne infuzije od 1. do 3. dne in 200 mg/m²/dan citarabina v obliki kontinuirane infuzije od 1. do 7. dne.

Če je potrebna druga indukcija, zdravila MYLOTARG ne smete uporabljati med drugim indukcijskim zdravljenjem. Med drugim ciklom indukcijskega zdravljenja se lahko daje samo daunorubicin in citarabin z naslednjim priporočenim odmerjanjem: 35 mg/m²/dan daunorubicina na 1. in 2. dan ter 1 g/m² citarabina vsakih 12 ur od 1. do 3. dne.

Konsolidacija

Pri bolnikih, pri katerih po indukciji pride do popolne remisije (CR – Complete Remission), ki je opredeljena kot manj kot 5 % blastov v normocelularnem kostnem mozgu in absolutno število nevtrofilcev (ANC – Absolute Neutrophil Count) več kot $1,0 \times 10^9$ celic/l, pri čemer je število trombocitov v periferni krvi $100 \times 10^9/l$ ali več ob odsotnosti transfuzije, sta priporočljiva največ 2 konsolidacijska cikla intravenskega dajanja daunorubicina (60 mg/m² 1 dan [prvi cikel] ali 2 dneva [drugi cikel]) v kombinaciji z intravenskim citarabinom (1 g/m² na 12 ur v obliki 2-urne infuzije od 1. do 4. dneva) skupaj z intravenskim dajanjem zdravila MYLOTARG (3 mg/m²/odmerek v obliki 2-urne infuzije do največjega odmerka ene 5 mg viala na 1. dan).

Preglednica 1. Režimi odmerjanja za zdravilo MYLOTARG v kombinaciji s kemoterapijo

Potek zdravljenja	zdravilo MYLOTARG	daunorubicin	citarabin
Indukcija ^a	3 mg/m ² /odmerek (do največ ene 5 mg viala) na 1., 4. in 7. dan	60 mg/m ² /dan od 1. do 3. dne	200 mg/m ² /dan od 1. do 7. dne
Druga indukcija (če je potrebna)	Zdravila MYLOTARG ne smete uporabljati med drugo indukcijo.	35 mg/m ² /dan od 1. do 2. dne	1 g/m ² /vsakih 12 ur od 1. do 3. dne
1. konsolidacijski cikel ^{a,b}	3 mg/m ² /odmerek (do največ ene 5 mg viala) na 1. dan	60 mg/m ² /dan na 1. dan	1 g/m ² /vsakih 12 ur od 1. do 4. dne
2. konsolidacijski cikel ^{a,b}	3 mg/m ² /odmerek (do največ ene 5 mg viala) na 1. dan	60 mg/m ² /dan od 1. do 2. dne	1 g/m ² /vsakih 12 ur od 1. do 4. dne

^a. Za informacije o prilagajanju odmerkov glejte preglednico 3 in preglednico 4.

^b. Pri bolnikih, pri katerih je po indukciji prišlo do popolne remisije (CR).

Prilagajanje odmerkov in sheme odmerjanja

Prilagajanje sheme odmerjanja pri hiperlevkocitozi

Pri bolnikih z AML s hiperlevkocitozo (število levkocitov $\geq 30.000/mm^3$) je 48 ur pred uporabo zdravila MYLOTARG priporočljiva citoredukcija z levkaferozo, peroralno hidrokisicečnino ali citarabinom s hidrokisicečnino ali brez nje, da zmanjšate število levkocitov v periferni krvi.

Če pri bolnikih s predhodno nezdravljeno, *de novo* AML s hiperlevkocitozo, ki prejemajo zdravilo MYLOTARG v kombiniranem zdravljenju, za levkoredukcijo uporabite citarabin s hidrokisicečnino ali brez nje, upoštevajte naslednjo prilagojeno shemo (preglednica 2):

Preglednica 2. Prilaganje sheme za zdravljenje hiperlevkocitoze s citarabinom

Potek zdravljenja	zdravilo MYLOTARG	daunorubicin	citarabin	hidroksisečnina
Indukcija ^a	3 mg/m ² /odmerek (do največ ene 5 mg viala) na 3., 6. in 9. dan	60 mg/m ² /dan od 3. do 5. dne	200 mg/m ² /dan od 1. do 7. dne	na 1. dan (v skladu z običajno medicinsko prakso)

Za priporočila glede odmerjanja pri konsolidacijskem ciklu glejte preglednico 1.

^a. Za dodatne informacije o prilaganju odmerkov glejte preglednico 3 in preglednico 4.

Prilaganje odmerkov v primeru neželenih učinkov zdravila

Odmerek zdravila MYLOTARG je priporočljivo prilagoditi glede na posameznikovo varnost in prenašanje zdravila (glejte poglavje 4.4). Za obvladovanje nekaterih neželenih učinkov zdravila bo morda potrebna prekinitvev odmerjanja ali trajna prekinitvev zdravljenja z zdravilom MYLOTARG (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Preglednici 3 in 4 prikazujeta smernice za prilaganje odmerkov za hematološko oziroma nehematološko toksičnost.

Preglednica 3. Prilagoditve odmerkov za hematološke toksičnosti

Hematološke toksičnosti	Prilagoditve odmerkov
perzistentna trombocitopenija (število trombocitov < 100.000/mm ³ na načrtovani datum začetka konsolidacijskega cikla)	<ul style="list-style-type: none"> • Odložite začetek konsolidacijskega cikla. • Če se število trombocitov poveča na $\geq 100.000/\text{mm}^3$ v 14 dneh po načrtovanem datumu začetka konsolidacijskega cikla: uvedite konsolidacijsko zdravljenje (glejte opis v preglednici 1). • Če se število trombocitov poveča na $< 100.000/\text{mm}^3$ in $\geq 50.000/\text{mm}^3$ v 14 dneh po načrtovanem datumu začetka konsolidacijskega cikla: zdravila MYLOTARG ne smete ponovno uvesti, konsolidacijsko zdravljenje pa naj vključuje le daunorubicin in citarabin. • Če število trombocitov ostane $< 50.000/\text{mm}^3$ dlje kot 14 dni, je treba ponovno ovrednotiti konsolidacijsko zdravljenje in opraviti aspiracijo kostnega mozga za ponovno oceno bolnikovega stanja.
perzistentna nevtropenija	<ul style="list-style-type: none"> • Če se število nevtrofilcev ne poveča na več kot $500/\text{mm}^3$ v 14 dneh po načrtovanem datumu začetka konsolidacijskega cikla (14 dni po hematološkem okrevanju, ki je sledilo prejšnjemu ciklu), prekinite zdravljenje z zdravilom MYLOTARG (ne dajajte zdravila MYLOTARG v konsolidacijskih ciklih).

Preglednica 4. Prilagoditve odmerkov za nehematološke toksičnosti

Nehematološke toksičnosti	Prilagoditve odmerkov
VOD/SOS	Prekinite zdravljenje z zdravilom MYLOTARG (glejte poglavje 4.4).
celokupni bilirubin $> 2 \times$ ZMN in AST in/ali ALT $> 2,5 \times$ ZMN	Odložite zdravljenje z zdravilom MYLOTARG, dokler se celokupni bilirubin pred vsakim odmerkom ne izboljša na $\leq 2 \times$ ZMN, vrednosti AST in ALT pa na $\leq 2,5 \times$ ZMN. Če je med zaporednima infuzijama minilo več kot 2 dni, razmislite o izpustitvi načrtovanega odmerka.
Z infuzijo povezane reakcije	Infundiranje prekinite in zagotovite ustrezno medicinsko obravnavo glede na resnost simptomov. Bolnike je treba spremljati, dokler znaki in simptomi popolnoma ne izzvenijo in je mogoče nadaljevati z infundiranjem. Pri hudih ali življenjsko ogrožajočih reakcijah na infuzijo razmislite o trajni prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).
Druge hude ali življenjsko ogrožajoče nehematološke toksičnosti	Odložite zdravljenje z zdravilom MYLOTARG, dokler ne pride do izboljšanja toksičnosti do stopnje, ki ni večja od blage. Če je med zaporednima infuzijama minilo več kot 2 dni, razmislite o izpustitvi načrtovanega odmerka.

Okrajšave: ALT = alanin-aminotransferaza; AST = aspartat-aminotransferaza; SOS = sindrom obstrukcije sinusoidov; ZMN = zgornja meja normale; VOD = venookluzivna bolezen.

Posebne populacije

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter, ki je opredeljena kot celokupni bilirubin $\leq 2 \times$ zgornja meja normale (ZMN) in vrednost aspartat-aminotransferaze (AST)/alanin-aminotransferaze (ALT) $\leq 2,5 \times$ ZMN, prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno. Odložite zdravljenje z zdravilom MYLOTARG, dokler se celokupni bilirubin pred vsakim odmerkom ne izboljša na $\leq 2 \times$ ZMN, vrednosti AST in ALT pa na $\leq 2,5 \times$ ZMN (glejte preglednico 4 ter poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Zdravila MYLOTARG pri bolnikih s hudo ledvično okvaro niso preučevali. Zdravilo MYLOTARG se ne izloča skozi ledvice, farmakokinetika pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni znana (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih (≥ 65 let) ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila MYLOTARG pri bolnikih, mlajših od 15 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo MYLOTARG je za intravensko uporabo in ga je treba pred uporabo rekonstituirati in razredčiti (glejte poglavje 6.6). Ko zdravilo skladno z navodili rekonstituirate do koncentracije 1 mg/ml, je ekstraktibilna vsebina viala 4,5 mg (4,5 ml). Rekonstituirano in razredčeno raztopino je treba dajati intravensko v obliki 2-urne infuzije ob skrbnem kliničnem spremljanju, vključno s spremljanjem srčnega utripa, krvnega tlaka in telesne temperature. Zdravila MYLOTARG ne smete dajati kot hitro intravensko infuzijo ali bolus (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Hepatotoksičnost, vključno z venookluzivno boleznijo jeter/sindromom obstrukcije sinusoidov (VOD/SOS)

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom MYLOTARG, so poročali o hepatotoksičnosti, vključno z življenjsko ogrožajočo in včasih smrtno odpovedjo jeter in VOD/SOS (glejte poglavje 4.8).

Na podlagi analize potencialnih dejavnikov tveganja je tveganje za razvoj VOD večje pri odraslih bolnikih, ki zdravilo MYLOTARG prejemajo kot monoterapijo, bodisi pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) ali po njej, ter pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.8).

Zaradi tveganja za VOD/SOS je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov in simptomov VOD/SOS. Ti lahko vključujejo povečane vrednosti ALT, AST, celokupnega bilirubina in alkalne fosfataze, ki jih je treba spremljati pred vsakim odmerkom zdravila MYLOTARG, hepatomegalijo (ki je lahko boleča), hitro povečanje telesne mase in ascites. Če spremljate samo celokupni bilirubin, morda ne boste odkrili vseh bolnikov, pri katerih obstaja tveganje za VOD/SOS. Pri bolnikih, pri katerih pride do nenormalnih vrednosti jetrnih testov, je priporočljivo pogostejše spremljanje jetrnih testov in kliničnih znakov ter simptomov hepatotoksičnosti. Pri bolnikih, pri katerih bodo opravili PKMC, je v obdobju po PKMC priporočljivo, da po potrebi skrbno spremljate jetrne teste. Dokončne povezave med VOD in časom PKMC v povezavi z večjimi odmerki zdravila MYLOTARG v monoterapiji niso ugotovili, vendar pa so v študiji ALFA-0701 priporočali interval 2 mesecev med zadnjim odmerkom zdravila MYLOTARG in PKMC.

Za obvladovanje znakov in simptomov hepatotoksičnosti bo morda potrebna prekinitve odmerjanja ali ukinitve zdravljenja z zdravilom MYLOTARG (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih pride do VOD/SOS, je treba zdravljenje z zdravilom MYLOTARG prekiniti in te bolnike zdraviti v skladu z običajno medicinsko prakso.

Reakcije, povezane z infuzijo (vključno z anafilaksijo)

V kliničnih študijah so poročali o reakcijah, povezanih z infuzijo, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.8). V obdobju trženja zdravila so poročali o reakcijah na infuzijo s smrtnim izidom. Znaki in simptomi z infuzijo povezanih reakcij lahko vključujejo vročino in mrzlico, manj pogosto pa hipotenzijo, tahikardijo in respiratorne simptome, ki se lahko pojavijo v prvih 24 urah po uporabi zdravila. Zdravilo MYLOTARG je treba infundirati ob skrbnem kliničnem spremljanju, vključno s spremljanjem srčnega utripa, krvnega tlaka in telesne temperature. Eno uro pred odmerjanjem zdravila MYLOTARG je priporočljiva premedikacija s kortikosteroidi, antihistaminiki in paracetamolom (oziroma acetaminofenom) (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki hude reakcije, zlasti dispneja, bronhospazem ali klinično pomembna hipotenzija, je treba infundiranje takoj prekiniti. Bolnike je treba spremljati, dokler znaki in simptomi ne izzvenijo popolnoma. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi anafilaksije, vključno s hudimi respiratornimi simptomi ali klinično pomembno hipotenzijo, je treba skrbno razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Mielosupresija

V kliničnih študijah so poročali o nevtropeniji, trombocitopeniji, anemiji, levkopeniji, febrilni nevtropeniji, limfopeniji in pancitopeniji; nekateri od teh primerov so bili življenjsko ogrožajoči ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Z nevtropenijo oziroma trombocitopenijo povezani zapleti lahko vključujejo okužbe oziroma krvavitve/hemoragične reakcije. Poročali so o okužbah in krvavitvah/hemoragičnih reakcijah; nekateri od teh primerov so bili življenjsko ogrožajoči ali smrtni.

Pred vsakim odmerkom zdravila MYLOTARG je treba spremljati celotno krvno sliko, med zdravljenjem pa je treba bolnike spremljati glede znakov in simptomov okužbe, krvavitve ter drugih učinkov mielosupresije. Med zdravljenjem in po njem so indicirane rutinske klinične in laboratorijske preiskave za spremljanje bolnikov.

Pri obravnavi bolnikov s hudo okužbo, krvavitvijo ali drugimi učinki mielosupresije, vključno s hudo nevtropenijo ali perzistentno trombocitopenijo, bo morda potrebna zakasnitev odmerjanja ali trajna prekinitvev zdravljenja z zdravilom MYLOTARG (glejte poglavje 4.2).

Sindrom tumorske lize (TLS – Tumour Lysis Syndrome)

V kliničnih študijah so poročali o TLS (glejte poglavje 4.8). V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih TLS s smrtnim izidom, pri katerih je prišlo do zapleta zaradi akutne ledvične odpovedi. Za zmanjšanje tveganja za pojav TLS je treba pri bolnikih z AML s hiperlevkocitozo pred uporabo zdravila MYLOTARG razmisliti o levkoredukciji s hidrokortikoidom ali levkaferezo za zmanjšanje števila belih krvnih celic v periferni krvi na manj kot 30.000/mm³ (glejte poglavje 4.2).

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov TLS in jih zdraviti v skladu z običajno medicinsko prakso. Uvesti je treba ustrezne ukrepe za preprečevanje razvoja s tumorsko lizo povezane hiperurikemije, kot sta hidracija in dajanje zdravil proti hiperurikemiji (npr. alopurinola) ali drugih zdravil za zdravljenje hiperurikemije (npr. razburikaze).

AML z neugodnim citogenetskim tveganjem

Učinkovitost zdravila MYLOTARG so dokazali pri bolnikih z AML s citogenetsko ugodnim in zmernim tveganjem, velikost učinka pri bolnikih z neugodnim citogenetskim tveganjem pa je bila negotova (glejte poglavje 5.1). Ko so na voljo izvidi citogenetske preiskave pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom MYLOTARG v kombinaciji z daunorubicinom in citarabinom zaradi na novo diagnosticirane AML *de novo*, je treba razmisliti, ali morebitna korist nadaljevanja zdravljenja z zdravilom MYLOTARG odtehta tveganja za posameznega bolnika (glejte poglavje 5.1).

Kontracepcija

Ženskam v rodni dobi ali partnerjem žensk v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom MYLOTARG uporabljajo 2 metodi učinkovite kontracepcije še vsaj 7 mesecev (ženske) ali 4 mesece (moški) po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.6).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo lahko nadalje pripravimo za dajanje z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavji 4.2 in 6.6), kar je treba upoštevati pri celotni količini natrija iz vseh virov, ki jo bo prejel bolnik.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja z zdravilom MYLOTARG niso izvedli. Za razpoložljive podatke iz študij *in vitro* glejte poglavje 5.2.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z zdravilom MYLOTARG izogibajo zanositvi.

Ženskam v rodni dobi ali partnerjem žensk v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom MYLOTARG uporabljajo 2 metodi učinkovite kontracepcije še vsaj 7 mesecev (ženske) ali 4 mesece (moški) po zadnjem odmerku.

Nosečnost

Podatkov o uporabi gemtuzumab ozogamicina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila MYLOTARG se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če morebitna korist za mater odtehta morebitna tveganja za plod. Če gemtuzumab ozogamicin prejemajo nosečnice, če bolnica med prejetjem gemtuzumab ozogamicina zanosi ali če se z gemtuzumab ozogamicinom zdravijo bolniki, ki so partnerji nosečnic, jih je treba seznaniti z morebitno nevarnostjo za plod.

Dojenje

Ni podatkov o prisotnosti gemtuzumab ozogamicina ali njegovih presnovkov v materinem mleku, učinkih na dojenega otroka ali učinkih na nastajanje mleka. Zaradi možnosti za neželene učinke zdravila pri dojenih otrocih ženske med zdravljenjem z zdravilom MYLOTARG in vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku ne smejo dojiti (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Podatkov o plodnosti pri bolnikih ni. Na podlagi nekliničnih ugotovitev lahko zdravljenje z gemtuzumab ozogamicinom ogrozi plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3). Moški in ženske se morajo pred zdravljenjem posvetovati glede ohranjanja plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo MYLOTARG ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, da se jim lahko med zdravljenjem z zdravilom MYLOTARG pojavijo utrujenost, omotica in glavobol (glejte poglavje 4.8). Zato je med vožnjo ali upravljanjem strojev potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celoten varnostni profil zdravila MYLOTARG temelji na podatkih bolnikov z akutno mieloično levkemijo iz študije kombiniranega zdravljenja ALFA-0701, študijah monoterapije in izkušnjah v obdobju trženja zdravila. V študiji kombiniranega zdravljenja so podatki o varnosti zdravila, ki obsegajo izbrane neželene učinke, ki so se pojavili med zdravljenjem in veljajo za najpomembnejše za razumevanje varnostnega profila zdravila MYLOTARG, obsegali krvavitve vseh stopenj, VOD vseh stopenj in hude okužbe. Vsi ti neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem, veljajo za neželene učinke zdravila. Zaradi te omejene zbirke podatkov so za popolno predstavitev neželenih učinkov zdravila laboratorijski podatki iz študije kombiniranega zdravljenja vključeni v preglednico 5, informacije o neželenih učinkih zdravila iz študij monoterapije z uporabo režima nefracioniranega odmerjanja (študije 201/202/203) in izkušenj v obdobju trženja zdravila so predstavljene v preglednici 6, študija monoterapije B1761031 z uporabo režima fracioniranega odmerjanja pa je predstavljena v spodnjem razdelku.

V študiji kombiniranega zdravljenja ALFA-0701 so bili klinično pomembni resni neželeni učinki zdravila hepatotoksičnost, vključno z VOD/SOS (3,8 %), krvavitvijo (9,9 %), hudo okužbo (41,2 %) in sindromom tumorske lize (1,5 %). V študijah monoterapije (študije 201/202/203) so klinično pomembni resni neželeni učinki zdravila vključevali tudi z infuzijo povezane reakcije (2,5 %), trombocitopenijo (21,7 %) in nevtropenijo (34,3 %). V študiji monoterapije B1761031 so klinično pomembni resni neželeni učinki zdravila vključevali okužbo (30,0 %), febrilno nevtropenijo (22,0 %), pireksijo (6,0 %), krvavitev (4,0 %), trombocitopenijo (4,0 %), anemijo (2,0 %) in tahikardijo (2,0 %).

Najpogostejša neželena učinka zdravila (> 30 %) v študiji kombiniranega zdravljenja sta bila krvavitev in okužba. V študijah monoterapije (študije 201/202/203) so najpogostejši neželeni učinki zdravila (> 30 %) vključevali pireksijo, navzeo, okužbo, mrzlico, krvavitev, bruhanje, trombocitopenijo, utrujenost, glavobol, stomatitis, diarejo, bolečino v trebuhu in nevtropenijo. V študiji monoterapije B1761031 so najpogostejši neželeni učinki zdravila (> 30 %) vključevali okužbo (50,0 %), febrilno nevtropenijo (40,0 %) in krvavitev (32,0 %).

Najpogostejši (≥ 1 %) neželeni učinki zdravila, ki so privedli do trajne prekinitve zdravljenja v študijah kombiniranega zdravljenja, so bili trombocitopenija, VOD, krvavitev in okužba. Najpogostejši (≥ 1 %) neželeni učinki zdravila, ki so privedli do trajne prekinitve zdravljenja v študijah monoterapije (študije 201/202/203), so bili okužba, krvavitev, odpoved več organov in VOD. Neželena učinka zdravila, ki sta privedla do trajne prekinitve zdravljenja v študiji monoterapije B1761031, sta bila okužba in pireksija.

Preglednica neželenih učinkov zdravila

Neželeni učinki zdravila so predstavljeni po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja skladno z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki zdravila predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5. Izbrani neželeni učinki zdravila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MYLOTARG v študiji kombiniranega zdravljenja (ALFA-0701)**

Organski sistem <i>Pogostnost</i> Priporočeni izraz	zdravilo MYLOTARG + daunorubicin + citarabin (n = 131)		daunorubicin + citarabin (n = 137)	
	vse stopnje %	stopnja 3/4 %	vse stopnje %	stopnja 3/4 %
Infekcijske in parazitske bolezni				
<i>zelo pogosti</i> okužba ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Žilne bolezni				
<i>zelo pogosti</i> krvavitev ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
<i>pogosti</i> venookluzivna bolezen jeter ^c	4,6	2,3	1,5	1,5
Preiskave ***				
<i>zelo pogosti</i> zmanjšanje vrednosti hemoglobina	100	86,2	100	89,7
zmanjšanje števila trombocitov	100	100	100	100
zmanjšanje števila levkocitov	100	100	99,3	99,3
zmanjšanje (absolutnega) števila limfocitov	98,5	90,7	97,8	89,6
zmanjšanje števila nevtrofilcev	97,7	96,1	98,5	97,0
hiperglikemija	92,0	19,2	91,1	17,8
zvečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST)	89,2	14,0	73,9	9,0
podaljšanje protrombinskega časa	84,8	3,3	89,1	0
podaljšani aktivirani parcialni tromboplastinski čas	80,0	6,4	57,5	5,5
zvečanje vrednosti alkalne fosfataze	79,7	13,3	68,9	5,3
zvečanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT)	78,3	10,9	81,3	15,7
zvečanje vrednosti bilirubina v krvi	51,6	7,1	50,8	3,8
hiperurikemija	32,5	2,6	28,5	0

Okrajšave: n = število bolnikov.

*Vključno s primeri s smrtnim izidom.

**V tej študiji na novo diagnosticirane AML so zbrali le izbrane podatke o varnosti.

***Pogostnost temelji na laboratorijskih vrednostih (stopnja po NCI CTCAE v4.03).

a. Okužbe vključujejo sepsa in bakteriemijo (53,4 %), glivično okužbo (15,3 %), okužbo spodnjih dihal (5,3 %), bakterijsko okužbo (9,2 %), okužbo prebavil (8,4 %), okužbo kože (2,3 %) in druge okužbe (28,4 %).

b. Krvavitev vključuje krvavitev v centralnem živčnem sistemu (3,1 %), krvavitev v zgornjih prebavilih (33,6 %), krvavitev v spodnjih prebavilih (17,6 %), podkožno krvavitev (60,3 %), drugo krvavitev (64,9 %) in epistakso (62,6 %).

c. Venookluzivna bolezen jeter vključuje naslednja priporočena izraza, o katerih so poročali: venookluzivna bolezen in venookluzivna bolezen jeter*.

Preglednica 6. Neželeni učinki zdravila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo MYLOTARG v študijah monoterapije * in v obdobju trženja zdravila**

Organski sistem <i>Pogostnost</i> Priporočeni izraz	Vse stopnje %	Stopnja 3/4 %
Infekcijske in parazitske bolezni		
<i>zelo pogosti</i> okužba ^a	68,2	32,8
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
<i>zelo pogosti</i> febrilna nevtropenija	19,1	11,6
trombocitopenija ^b	48,4	48,0
nevtropenija ^c	30,3	29,2
anemija ^d	27,1	24,2
levkopenija ^e	26,7	26,7
<i>pogosti</i> pancitopenija ^f	5,0	4,3
limfopenija ^g	3,6	3,2

Organski sistem	Vse stopnje	Stopnja 3/4
<i>Pogostnost</i>	%	%
Priporočeni izraz		
Bolezni imunskega sistema		
<i>pogosti</i>		
z infuzijo povezana reakcija ^h	7,6	3,6
Presnovne in prehranske motnje		
<i>zelo pogosti</i>		
hiperglikemija ⁱ	11,2	6,9
pomanjkanje apetita	27,1	6,1
<i>pogosti</i>		
sindrom tumorske lize ^{**}	2,5	1,8
Bolezni živčevja		
<i>zelo pogosti</i>		
glavobol	38,3	12,3
Srčne bolezni		
<i>zelo pogosti</i>		
tahikardija ⁱ	13,0	4,3
Žilne bolezni		
<i>zelo pogosti</i>		
krvavitev ^{*k}	67,1	23,8
hipotenzija ^l	20,2	14,8
hipertenzija ^m	17,3	10,5
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
<i>zelo pogosti</i>		
dispneja ⁿ	27,4	12,6
<i>neznana</i>		
intersticijska pljučnica [*]		
Bolezni prebavil		
<i>zelo pogosti</i>		
bruhanje	60,6	33,6
diareja	33,9	14,8
bolečina v trebuhu ^o	33,2	7,2
navzea	71,1	39,3
stomatitis ^p	36,1	12,3
zaprtje	25,3	5,0
<i>pogosti</i>		
ascites	2,9	0,4
dispepsija	8,7	1,1
ezofagitis	1,8	0,7
<i>neznana</i>		
nevtropenični kolitis [*]		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
<i>zelo pogosti</i>		
zvečanje vrednosti transaminaz ^q	24,5	18,8
hiperbilirubinemija ^r	13,0	10,5
<i>pogosti</i>		
venookluzivna bolezen jeter ^{*s}	2,9	1,1
hepatomegalija	2,5	0,7
zlatenica	2,2	1,1
nenormalno delovanje jeter ^t	2,5	1,4
zvečanje vrednosti gama-glutamyltransferaze	1,8	0,7
<i>občasni</i>		
odpoved jeter ^{*#}	0,4	0,4
Budd-Chiarjev sindrom [#]	0,4	0,4
Bolezni kože in podkožja		
<i>zelo pogosti</i>		
izpuščaji ^u	19,9	5,8
<i>pogosti</i>		
eritem ^v	9,4	2,2
pruritus	5,4	0,4

Organski sistem Pogostnost Priporočeni izraz	Vse stopnje %	Stopnja 3/4 %
Bolezni sečil		
<i>neznana</i>		
hemoragični cistitis*		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
<i>zelo pogosti</i>		
pireksija ^w	82,7	52,3
edem ^x	21,3	3,2
utrujenost ^y	41,2	11,2
mrzlica	67,9	17,3
<i>pogosti</i>		
odpoved več organov*	2,2	0,7
Preiskave		
<i>zelo pogosti</i>		
zvečanje vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi	16,6	7,2
<i>pogosti</i>		
zvečanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	8,7	6,1

*Vključno s primeri s smrtnim izidom.

**Vključno z neželenimi reakcijami zdravila s smrtnim izidom v obdobju trženja zdravila.

***Zdravilo MYLOTARG za zdravljenje recidivne AML (9 mg/m²) (študije 201/202/203).

#Posamezni primeri.

Okrajšava: PT = priporočeni izraz (Preferred Term).

- a. Okužbe vključujejo sepso in bakteriemijo (25,6 %), glivično okužbo (10,5 %), okužbo spodnjih dihal (13,0 %), okužbo zgornjih dihal (4,3 %), bakterijsko okužbo (3,6 %), virusno okužbo (24,2 %), okužbo prebavil (3,3 %), okužbo kože (7,9 %) in druge okužbe (19,5 %). V obdobju trženja zdravila so poročali tudi o glivičnih okužbah pljuč (kategorija pogostnosti ni znana), vključno s pnevmomikozo in pljučnico, ki jo povzroča gliva *Pneumocystis jiroveci*^{*}, ter o bakterijskih okužbah, med drugim o okužbi z rodом *Stenotrophomonas*.
- b. Trombocitopenija vključuje naslednja PT, o katerih so poročali: zmanjšanje števila trombocitov in trombocitopenija^{*}.
- c. Nevtropenija vključuje naslednje PT, o katerih so poročali: nevtropenija, granulocitopenija in zmanjšanje števila nevtrofilcev.
- d. Anemija vključuje naslednja PT, o katerih so poročali: anemija in zmanjšanje vrednosti hemoglobina.
- e. Levkopenija vključuje naslednja PT, o katerih so poročali: levkopenija in zmanjšanje števila levkocitov.
- f. Pancitopenija vključuje naslednja PT, o katerih so poročali: pancitopenija in odpoved kostnega mozga.
- g. Limfopenija vključuje naslednja PT, o katerih so poročali: limfopenija in zmanjšanje števila limfocitov.
- h. Z infuzijo povezana reakcija vključuje naslednje PT, o katerih so poročali: z infuzijo povezana reakcija, urtikarija, preobčutljivost, bronhospazem, preobčutljivost na zdravilo in urtikarija na mestu injiciranja[#].
- i. Hiperglikemija vključuje naslednja PT, o katerih so poročali: hiperglikemija in zvečanje koncentracije glukoze v krvi[#].
- j. Tahikardija vključuje naslednje PT, o katerih so poročali: tahikardija, sinusna tahikardija, povišan srčni utrip[#] in supraventrikularna tahikardija[#].
- k. Krvavitve vključujejo krvavitev v centralnem živčnem sistemu (5,1 %), krvavitev v zgornjih prebavilih (21,3 %), krvavitev v spodnjih prebavilih (15,2 %), podkožno krvavitev (28,5 %), drugo krvavitev (32,9 %) in epistakso (28,5 %).
- l. Hipotenzija vključuje naslednja PT, o katerih so poročali: hipotenzija in zmanjšanje krvnega tlaka.
- m. Hipertenzija vključuje naslednja PT, o katerih so poročali: hipertenzija in zvišanje krvnega tlaka.
- n. Dispneja vključuje naslednja PT, o katerih so poročali: dispneja in dispneja med naporom.
- o. Bolečina v trebuhu vključuje naslednje PT, o katerih so poročali: bolečina v trebuhu, bolečina v spodnjem delu trebuha, bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v trebuhu in občutljivost trebuha.
- p. Stomatitis vključuje naslednje PT, o katerih so poročali: vnetje sluznice, bolečina v ustih in žrelu, stomatitis, razjede v ustih, bolečine v ustih, mehurji na ustni sluznici, aftozni stomatitis, razjede na jeziku, glosodinija, eritem ustne sluznice, glositis[#] in orofaringealni mehurji[#].
- q. Zvečanje vrednosti transaminaz vključuje naslednje PT, o katerih so poročali: zvečanje vrednosti transaminaz, hepatocelularna poškodba, zvečanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze in zvečanje vrednosti jetrnih encimov.
- r. Hiperbilirubinemija vključuje naslednja PT, o katerih so poročali: zvečanje vrednosti bilirubina v krvi in hiperbilirubinemija.
- s. Venookluzivna bolezen jeter vključuje naslednja PT, o katerih so poročali: venookluzivna bolezen in venookluzivna bolezen jeter[#].
- t. Nenormalno delovanje jeter vključuje naslednja PT, o katerih so poročali: nenormalni izvidi testov jetrne funkcije in nenormalno delovanje jeter.
- u. Izpuščaj vključuje naslednje PT, o katerih so poročali: izpuščaj, dermatitis[#], alergijski dermatitis[#], bulozni dermatitis, kontaktni dermatitis, ekzfoliativni dermatitis[#], erupcija zaradi zdravila, alergijski pruritus[#] in eritematozni izpuščaj[#], makulozni izpuščaj[#], makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pruritični izpuščaj, vezikularni izpuščaj[#].
- v. Eritem vključuje naslednje PT, o katerih so poročali: eritem na mestu vstopa katetra, eritem in eritem na mestu infundiranja[#].
- w. Pireksija vključuje naslednje PT, o katerih so poročali: pireksija, povišana telesna temperatura in hipertermija.

- ^x Edem vključuje naslednje PT, o katerih so poročali: edem, obrazni edem, periferni edem, otekanje obraza, generalizirani edem in periorbitalni edem.
- ^y Utrujenost vključuje naslednje PT, o katerih so poročali: utrujenost, astenija, letargija in splošno slabo počutje.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hepatotoksičnost, vključno z VOD jeter/SOS

V študiji kombiniranega zdravljenja so zbrali primere VOD in nenormalnih laboratorijskih vrednosti delovanja jeter. Hepatotoksične neželene učinke so dodatno opredelili na podlagi študij monoterapije.

V študiji kombiniranega zdravljenja (n = 131) so pri 6 bolnikih (4,6 %) poročali o VOD med zdravljenjem ali po njem, od katerih sta imeli 2 reakciji (1,5 %) smrtni izid (glejte preglednico 5). Pet (3,8 %) od teh reakcij VOD se je pojavilo v 28 dneh po kateremkoli odmerku gemtuzumab ozogamicina. En primer VOD se je pojavil več kot 28 dni po zadnjem odmerku gemtuzumab ozogamicina; 1 od teh dogodkov se je pojavil nekaj dni po začetku pripravljalnega režima za PKMC. Mediani čas od zadnjega odmerka gemtuzumab ozogamicina do pojava VOD je bil 9 dni (razpon: 2–298 dni). O VOD so poročali tudi pri 2 bolnikih, ki sta zdravilo MYLOTARG prejela kot nadaljnje zdravljenje po ponovitvi AML po zdravljenju s kemoterapijo v kontrolni skupini študije kombiniranega zdravljenja. Pri obeh bolnikih se je VOD pojavila več kot 28 dni po zadnjem odmerku gemtuzumab ozogamicina. Pri enem od teh bolnikov se je VOD pojavila 25 dni po kasnejši PKMC.

V študiji monoterapije B1761031 pri nobenem bolniku niso poročali o primeru VOD. Vendar pa se je pri 1 bolniku (2,0 %) pojavil smrtni sindrom kapilarnega prepuščanja s simptomi, konsistentnimi z VOD (ascites in hiperbilirubinemija). Primeri hepatotoksičnosti stopnje 3 so vključevali zvečanje vrednosti gama-glutamilttransferaze (4,0 %), zvečanje vrednosti alanin-aminotransferaze (2,0 %), zvečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (2,0 %), hipoalbuminemijo (2,0 %) in zvečanje vrednosti transaminaz (2,0 %). Hepatotoksičnost stopnje 4 ali 5 se ni pojavila pri nobenem bolniku.

Na podlagi analize potencialnih dejavnikov tveganja pri odraslih bolnikih, ki so zdravilo MYLOTARG z nefrakcioniranim odmerjanjem prejeli kot monoterapijo, je bila verjetnost za razvoj VOD pri bolnikih, pri katerih so pred izpostavljenostjo gemtuzumab ozogamicinu opravili PKMC, 2,6-krat večja (95 % interval zaupanja [IZ]: 1,448; 4,769) v primerjavi z bolniki brez opravljene PKMC pred izpostavljenostjo gemtuzumab ozogamicinu; pri bolnikih, pri katerih so PKMC opravili po zdravljenju z gemtuzumab ozogamicinom, je bila verjetnost za razvoj VOD 2,9-krat večja (95 % IZ: 1,502; 5,636) v primerjavi z bolniki brez opravljene PKMC po zdravljenju z gemtuzumab ozogamicinom. Pri bolnikih, ki so v izhodišču imeli zmerno/hudo okvaro jeter, je bila verjetnost za razvoj VOD 8,7-krat večja (95 % IZ: 1,879; 39,862) v primerjavi z bolniki, ki v izhodišču niso imeli zmerne/hude okvare jeter.

Bolnike je treba spremljati glede hepatotoksičnosti, kot je priporočeno v poglavju 4.4. Za obvladovanje znakov in simptomov hepatotoksičnosti bo morda potrebna prekinitvev odmerjanja ali prekinitvev zdravljenja z zdravilom MYLOTARG (glejte poglavje 4.2).

Mielosupresija

V študiji kombiniranega zdravljenja pri bolnikih s predhodno nezdravljeno AML *de novo*, ki so jo zdravili s frakcioniranim odmerjanjem gemtuzumab ozogamicina v kombinaciji s kemoterapijo, so pri 131 bolnikih (100 %), 124 bolnikih (96,1 %) oziroma 131 bolnikih (100 %) opazili zmanjšanje števila levkocitov, nevtrofilcev oziroma trombocitov stopnje 3/4.

Med indukcijsko fazo se je pri 109 bolnikih (83,2 %) število trombocitov povečalo na 50.000/mm³, pri 99 bolnikih (75,6 %) pa na 100.000/mm³. Mediani čas do povečanja števila trombocitov na 50.000/mm³ oziroma 100.000/mm³ je bil 34 dni oziroma 35 dni. Med 1. konsolidacijsko fazo se je pri 92 bolnikih (94,8 %) število trombocitov povečalo na 50.000/mm³, pri 71 bolnikih (73,2 %) pa na 100.000/mm³. Mediani čas do povečanja števila trombocitov na 50.000/mm³ oziroma 100.000/mm³ je bil 32 dni oziroma 35 dni. Med 2. konsolidacijsko fazo se je pri 80 bolnikih (97,6 %) število

trombocitov povečalo na 50.000/mm³, pri 70 bolnikih (85,4 %) pa na 100.000/mm³. Mediani čas do povečanja števila trombocitov na 50.000/mm³ oziroma 100.000/mm³ je bil 36,5 dni oziroma 43 dni.

Pri 22 bolnikih (20,4 %) se je pojavila trombocitopenija s številom trombocitov < 50.000/mm³, ki je trajala 45 dni od začetka zdravljenja pri bolnikih, ki so se na zdravljenje odzivali, (CR in delno povečanje števila trombocitov [CRp – Complete Remission and incomplete platelet recovery]). Tekom zdravljenja je število bolnikov s perzistentno trombocitopenijo ostalo podobno (8 bolnikov [7,4 %] v indukcijski fazi, 8 bolnikov [8,5 %] v 1. konsolidacijski fazi in 10 bolnikov [13,2 %] v 2. konsolidacijski fazi).

Med indukcijsko fazo so pri 121 bolnikih (92,4 %) oziroma 118 bolnikih (90,1 %) zabeležili povečanje ANC na 500/mm³ oziroma 1.000/mm³. Mediani čas do povečanja ANC na 500/mm³ oziroma 1.000/mm³ je bil 25 dni. V 1. konsolidacijski fazi zdravljenja se je pri 94 bolnikih (96,9 %) število nevtrofilcev povečalo na 500/mm³, pri 91 bolnikih (94 %) pa na 1.000/mm³. Mediani čas do povečanja ANC na 500/mm³ oziroma 1.000/mm³ je bil 21 dni oziroma 25 dni. V 2. konsolidacijski fazi zdravljenja se je pri 80 bolnikih (97,6 %) število nevtrofilcev povečalo na 500/mm³, pri 79 bolnikih (96,3 %) pa na 1.000/mm³. Mediani čas do povečanja ANC na 500/mm³ oziroma 1.000/mm³ je bil 22 dni oziroma 27 dni.

V študiji kombiniranega zdravljenja pri bolnikih z AML *de novo*, ki so jo zdravili s frakcioniranim odmerjanjem gemtuzumab ozogamicina v kombinaciji s kemoterapijo (n = 131), so se pri 102 bolnikih (77,9 %) pojavile hude okužbe (stopnje ≥ 3) iz vseh vzrokov. Pri 1 bolniku (0,8 %) so poročali o smrti, povezani z zdravljenjem, in sicer zaradi septičnega šoka. O hudi okužbi s smrtnim izidom so poročali pri 2 bolnikih (1,53 %) v skupini, ki je prejela zdravljenje MYLOTARG, in pri 4 bolnikih (2,92 %) v kontrolni skupini.

V študiji kombiniranega zdravljenja (n = 131) so pri 118 bolnikih (90,1 %) poročali o krvavitvah/hemoragičnih reakcijah vseh stopenj, pri 27 bolnikih (20,6 %) pa o krvavitvah/hemoragičnih reakcijah stopnje 3/4. Najpogostejše krvavitve/hemoragične reakcije stopnje 3 so bile hematemeza (3,1 %), hemoptiza (3,1 %) in hematurija (2,3 %). O krvavitvah/hemoragičnih reakcijah stopnje 4 so poročali pri 4 bolnikih (3,1 %) (krvavitev v prebavilih, hemoragija in pljučna alveolarna krvavitev [2 bolnika]). O krvavitvah/hemoragičnih reakcijah s smrtnim izidom so poročali pri 3 bolnikih (2,3 %) (možganski hematoma, intrakranialni hematoma in subduralni hematoma).

V študiji monoterapije B1761031 (n = 50) so pri 10 bolnikih (20 %) poročali o okužbah stopnje 3/4. Okužbi stopnje 3/4, o katerih so poročali najpogosteje (≥ 5,0 %), sta bili sepsa in pljučnica, ki sta se vsaka pojavili pri 3 bolnikih (6,0 %). Pri 6 bolnikih (12,0 %) se je pojavila okužba stopnje 5 (sepsa pri 4 bolnikih [8,0 %] ter atipična pljučnica in pljučnica zaradi bolezni COVID-19, ki sta se vsaka pojavili pri 1 bolniku [2,0 %]). O krvavitvah/hemoragičnih reakcijah vseh stopenj so poročali pri 16 bolnikih (32,0 %). Hemoragične reakcije stopnje 3/4 so se pojavile pri 2 bolnikih (4,0 %) (krvavitev v želodcu stopnje 3 in travmatska intrakranialna krvavitev stopnje 4, ki sta se vsaka pojavili pri 1 bolniku). O krvavitvah/hemoragičnih reakcijah s smrtnim izidom niso poročali.

Pri obravnavi bolnikov s hudo okužbo, krvavitvijo ali drugimi učinki mielosupresije, vključno s hudo nevtropenijo ali perzistentno trombocitopenijo, bo morda potrebna zakasnitev odmerjanja ali trajna prekinitev zdravljenja z zdravilom MYLOTARG (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti.

V študiji monoterapije B1761031 pri 50 odraslih bolnikih z recidivno ali refraktarno AML, pozitivno za CD33, so protitelesa proti zdravilu (ADA – Antidrug Antibody) proti zdravilu MYLOTARG ocenjevali z elektrokemiluminiscenčno (ECL – Electrochemiluminescence) metodo. Pri bolnikih s pozitivnim rezultatom testiranja vzorcev na ADA so razvili celični preskus za merjenje nevtralizirajočih protiteles (NAb – Neutralizing Antibody) proti zdravilu MYLOTARG.

Pojavnost ADA in NAb je bila 6 (12,0 %) oziroma 1 (2,0 %). Prisotnost ADA ni imela statistično ali klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko celokupnih protiteles hP67.6 ali konjugiranega kaliheamicina. Pri nobenem bolniku se niso pojavile anafilaksija, preobčutljivost ali druge klinične posledice, povezane z ADA. Ni bilo dokazov, da bi bila prisotnost ADA neposredno povezana s kakršnimikoli težavami z varnostjo.

Zaznavanje ADA je zelo odvisno od občutljivosti in specifičnosti preskusa. Na pozitivnost preskusa za ugotavljanje prisotnosti protiteles lahko vpliva več dejavnikov, med drugim metodologija preskusa, koncentracija gemtuzumab ozogamicina v obtoku, ravnanje z vzorcem, čas odvzema vzorca, sočasno zdravljenje in osnovna bolezen. Zato je primerjava pojavnosti protiteles proti gemtuzumab ozogamicinu s pojavnostjo protiteles proti drugim zdravilom lahko zavajajoča.

Pediatrična populacija

Predhodno nezdravljena AML

Varnost in učinkovitost zdravila MYLOTARG pri otrocih in mladostnikih s predhodno nezdravljeno AML, mlajših od 15 let, nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

V zaključeni randomizirani pediatrični študiji 3. faze AAML0531 (glejte poglavje 5.1), v kateri so preučevali gemtuzumab ozogamicin v kombinaciji z intenzivnim zdravljenjem v prvi liniji pri 1.063 na novo diagnosticiranih otrocih (93,7 % bolnikov < 18 let) in mladostnikih (6,3 % bolnikov) z AML *de novo*, starih od 0 do 29 let, je bil varnostni profil podoben varnostnemu profilu v drugih študijah gemtuzumab ozogamicina v kombinaciji z intenzivno kemoterapijo pri odraslih bolnikih z AML *de novo*. Kljub temu pri pediatričnih bolnikih še niso ugotovili optimalnega odmerka gemtuzumab ozogamicina, saj se je v študiji AAML0531 v drugem obdobju intenzifikacije po drugem odmerku gemtuzumab ozogamicina pri večjem deležu bolnikov v skupini, ki je prejela gemtuzumab ozogamicin, čas do povečanja števila nevtrofilcev podaljšal (> 59 dni) v primerjavi s primerjalno skupino (21,0 % v primerjavi z 11,5 %), med remisijo pa je umrlo več bolnikov (5,5 % v primerjavi z 2,8 %).

Recidivna ali refraktarna AML

Varnost in učinkovitost zdravila MYLOTARG pri pediatričnih bolnikih z recidivno ali refraktarno AML nista bili dokazani (glejte poglavji 4.1 in 4.2).

Rezultati varnosti, ki so jih opazili pri sistematičnem pregledu literature o študijah, v katerih so ocenjevali zdravilo MYLOTARG pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 5.1), so predstavljeni v preglednici 7.

Preglednica 7. Rezultati varnosti iz sistematičnega pregleda literature pri pediatričnih bolnikih z recidivno ali refraktarno AML, ki so prejeli zdravilo MYLOTARG

	Monoterapija						Kombinacija ^a					
	frakcionirano odmerjanje ^b zdravila MYLOTARG			nefrakcionirano odmerjanje ^b zdravila MYLOTARG			frakcionirano odmerjanje ^b zdravila MYLOTARG			nefrakcionirano odmerjanje ^b zdravila MYLOTARG		
	število študij	n na študijo (razpon)	delež ^c (%)	število študij	n na študijo (razpon)	delež (%)	število študij	n na študijo (razpon)	delež (%)	število študij	n na študijo (razpon)	delež (%)
VOD	1	6	0	10	5; 30	6,8	2	3; 17	0	5	5; 84	4,4
VOD po PKMC	niso poročali			5	4; 14	19,1	2	3; 8	0	2	12; 28	14,7
Smrt^d	1	6	0	4	6; 29	10,8	niso poročali			3	5; 45	6,5
Okužba	5 študij; n na študijo (razpon) 12–30; 28,4 %						4 študije; n na študijo (razpon) 12–84; 42,2 %					
Mielosupresija^e	V študijah se je mielosupresija pojavila pri skoraj vseh bolnikih (> 90 %).											

a: Kadar so zdravilo MYLOTARG dajali v kombinaciji, je bil citarabin del preučevane kombinacije v 8 od 9 študij.
b: Frakcionirano odmerjanje se nanaša na odmerek zdravila MYLOTARG 3 mg/m² na 1., 4. in 7. dan. Nefrakcionirano odmerjanje se nanaša na dajanje zdravila MYLOTARG (skupni odmerek v razponu 1,8 mg/m² – 9 mg/m²) 2-krat v ciklu z vsaj 14-dnevnim presledkom.
c: Deleže v študijah so ocenjevali z obtežitvijo študij s fiksnimi učinki z inverzno varianco. Deleže so pretvorili s Freeman-Tukeyevo arkus sinus korenisko transformacijo pred združevanjem študij, ocenjeni združeni delež pa so pretvorili nazaj s harmonizirano srednjo vrednostjo velikosti vzorca v študijah.
d: V 30 dneh po zadnjem odmerku zdravila MYLOTARG.
e: Kadar so ga analizirali, je bil mediani čas do povečanja števila (opredeljenega kot 20 x 10⁹/l ali 50 x 10⁹/l za trombocite in 0,5 x 10⁹/l za nevtrofilce) v razponu 42–48 dni za trombocite in 30–37 dni za nevtrofilce.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih izkušnjah niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja zdravila MYLOTARG. Enkratnih odmerkov, večjih od 9 mg/m², pri odraslih niso preskušali. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila MYLOTARG mora obsegati splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, druga monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: L01FX02

Mehanizem delovanja

Gemtuzumab ozogamicin je ADC, usmerjen proti CD33. Gemtuzumab je humanizirano protitelo, imunoglobulin razreda G podtipa 4 (IgG4), ki specifično prepozna humani CD33. Del protitelesa se specifično veže na CD33, od sialne kisline odvisno adhezijsko beljakovino, ki jo najdemo na površini mieloidnih levkemičnih blastov in nezrelih normalnih celic mielomonocitne linije, vendar ne na normalnih krvotvornih matičnih celicah. Majhna molekula, N-acetil-gama-kaliheamicin, je citotoksična polsintezna učinkovina naravnega izvora. N-acetil-gama-kaliheamicin je na protitelo kovalentno vezan preko povezovalca AcBut (4-(4-acetilfenoksi)butanojska kislina). Neklinični podatki kažejo, da gemtuzumab ozogamicin deluje proti rakavim obolenjem zaradi vezave ADC na rakave celice z izraženim CD33, čemur sledi internalizacija kompleksa ADC-CD33 in znotrajcelično sproščanje N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazida preko hidrolitske cepitve povezovalca.

Aktivacija N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazida inducira pretrganja dvojno vijačne DNK, kar posledično inducira zaustavitev celičnega cikla in apoptotično celično smrt.

Za največje sproščanje kaliheamicina v levkemične blaste je predvidoma potrebna nasičenost visokega odstotka vezavnih mest za CD33. V številnih študijah monoterapije so merili nasičenost CD33 po odmerku zdravila MYLOTARG pri bolnikih z recidivno in refraktarno AML. V vseh študijah so opazili skoraj največjo periferno nasičenost CD33 po odmerku zdravila MYLOTARG pri vseh odmerkih 2 mg/m² in več, kar kaže na to, da za vezavo na vsa razpoložljiva mesta za CD33 zadostuje majhen odmerek gemtuzumab ozogamicina.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija ALFA-0701 predhodno nezdravljenih bolnikov z AML de novo

Učinkovitost in varnost zdravila MYLOTARG so ocenili v multicentrični, randomizirani, odprti študiji 3. faze, v kateri so primerjali dodajanje zdravila MYLOTARG standardnemu režimu indukcijske kemoterapije s kombinacijo daunorubicina in citarabina (DA) v primerjavi s samo DA. Za vključitev v študijo so bili primerni bolniki med 50. in 70. letom starosti s predhodno nezdravljeno AML *de novo* (Študija ALFA-0701). Bolnikov z akutno promielocitno levkemijo (APL, AML3) in bolnikov z AML, ki nastane iz mielodisplastičnega sindroma (MDS), ali sekundarno AML, niso vključili v študijo.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez dogodkov (EFS – Event-Free Survival). Sekundarni opazovani dogodki so vključevali stopnje CR in CRp, preživetje brez ponovitve bolezni (RFS – Relapse-Free Survival), celokupno preživetje (OS – Overall Survival) in varnost kombinacije DA z zdravilom MYLOTARG ali brez njega.

Skupno so v študiji randomizirali 271 bolnikov, od katerih so 135 bolnikov vključili v indukcijsko zdravljenje s 3 + 7 DA plus 3 frakcioniranimi odmerki zdravila MYLOTARG po 3 mg/m², 136 bolnikov pa so zdravili samo s 3 + 7 DA (glejte poglavje 4.2). Dovolili so drugi cikel indukcijskega zdravljenja z DA, vendar brez zdravila MYLOTARG, ne glede na randomizirano skupino. Bolniki v obeh skupinah, ki niso prejeli drugega cikla indukcijskega zdravljenja in po indukciji niso dosegli CR, so lahko prejeli cikel rešilnega zdravljenja, ki je obsegal idarubicin, citarabin in granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF – Granulocyte Colony-Stimulating Factor).

Bolniki s CR ali CRp so prejeli konsolidacijsko zdravljenje z 2 cikloma zdravljenja, ki je vključevalo daunorubicin in citarabin z zdravilom MYLOTARG ali brez njega, odvisno od začetne randomizacije bolnika. Bolniki, pri katerih je prišlo do remisije, so bili primerni tudi za alogensko presaditev. Priporočeni interval od zadnjega odmerka zdravila MYLOTARG do presaditve je bil vsaj 2 meseca.

Skupno je bila mediana starost bolnikov 62 let (razpon od 50 do 70 let), večina bolnikov (87,8 %) pa je imela izhodiščno stanje zmogljivosti (PS – Performance Status), ocenjeno po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), od 0 do 1. Med zdravljenima skupinama so uravnotežili izhodiščne značilnosti, razen spola, saj so v skupino, ki je prejela zdravilo MYLOTARG, vključili več moških (54,8 %) kot v skupino, ki je prejela samo DA, (44,1 %). Skupno je imelo 59,0 % oziroma 65,3 % bolnikov dokumentirano bolezen z ugodnim tveganjem po klasifikaciji tveganj združenja NCCN (National Comprehensive Cancer Network) oziroma zmernim tveganjem po klasifikaciji tveganj združenja ELN (European LeukaemiaNet) iz leta 2010. Izražanje CD33 na blastih AML so ugotavljali s pretočno citometrijo, usklajeno z rezultati lokalnega laboratorija, pri skupno 194/271 bolnikov (71,6 %). Pri nekaj bolnikih (13,7 %) je bilo izražanje CD33 nizko (manj kot 30 % blastov).

Študija je dosegla svoj primarni cilj, tako da je dokazala, da dodajanje zdravila MYLOTARG v frakcioniranih odmerkih (3 mg/m² × 3 odmerki) standardni indukcijski kemoterapiji pri bolnikih s predhodno nezdravljeno AML *de novo* povzroči statistično in klinično pomembno izboljšanje EFS. Mediano EFS je bilo 17,3 meseca (95 % IZ: 13,4; 30,0) v skupini, ki je prejela zdravilo

MYLOTARG, v primerjavi z 9,5 meseca (95 % IZ: 8,1; 12,0) v skupini, ki je prejela samo DA; razmerje ogroženosti (HR – Hazard Ratio) je bilo 0,562 (95 % IZ: 0,415; 0,762); 2-stranska vrednost $p = 0,0002$ po testu log-rank. Preglednica 8 povzema podatke o učinkovitosti iz študije ALFA-0701, Slika 1 pa prikazuje Kaplan-Meierjevo krivuljo za EFS.

Preglednica 8. Podatki o učinkovitosti iz študije ALFA-0701 (modificirana populacija z namenom zdravljenja (modified Intent-To-Treat [mITT] population))

	zdravilo MYLOTARG + daunorubicin + citarabin	daunorubicin + citarabin
Preživetje brez dogodkov (po oceni raziskovalca)	n = 135	n = 136
število dogodkov, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
mediano EFS v mesecih [95 % IZ] ^a	17,3 [13,4; 30,0]	9,5 [8,1; 12,0]
verjetnost 2-letnega EFS [95 % IZ] ^b	42,1 [32,9; 51,0]	18,2 [11,1; 26,7]
verjetnost 3-letnega EFS [95 % IZ] ^b	39,8 [30,2; 49,3]	13,6 [5,8; 24,8]
razmerje ogroženosti [95 % IZ] ^c	0,562 [0,415; 0,762]	
vrednost p^d	0,0002	
Preživetje brez ponovitve bolezni (po oceni raziskovalca)	n = 110	n = 100
število dogodkov, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
mediano RFS v mesecih [95 % IZ] ^a	28,0 [16,3; NE]	11,4 [10,0; 14,4]
razmerje ogroženosti [95 % IZ] ^c	0,526 [0,362; 0,764]	
vrednost p^d	0,0006	
Celokupno preživetje	n = 135	n = 136
število smrti, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
mediano OS v mesecih [95 % IZ] ^a	27,5 [21,4; 45,6]	21,8 [15,5; 27,4]
razmerje ogroženosti [95 % IZ] ^c	0,807 [0,596; 1,093]	
vrednost p^d	0,1646	
Stopnja odziva (po oceni raziskovalca)	n = 135	n = 136
celokupni odziv v % [95 % IZ] ^e	81,5 [73,89; 87,64]	73,5 [65,28; 80,72]
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
razlika v tveganju [95 % IZ] ^f	7,95 [-3,79; 19,85]	
vrednost p^g	0,1457	

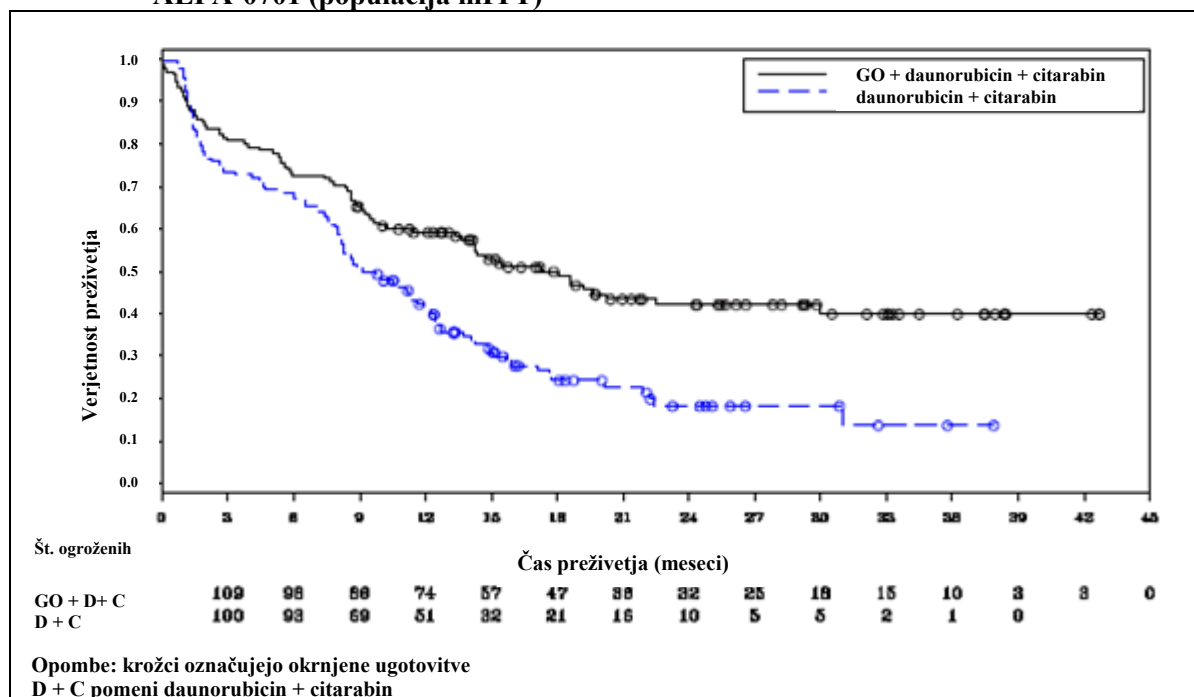
Na podlagi primarne definicije EFS: datumi dogodkov (neuspešna indukcija, ponovitev bolezni ali smrt) po oceni raziskovalca.

V populacijo mITT so vključili vse randomizirane bolnike, razen če so bolniki pred začetkom zdravljenja preklicali privolitev, analizirali pa so jih v skladu z začetno randomizirano skupino.

Okrajšave: CR = popolna remisija; CRp = popolna remisija z delnim povečanjem števila trombocitov; IZ = interval zaupanja; EFS = preživetje brez dogodkov; mITT = modificirana populacija, ki so jo nameravali zdraviti; n = število; NE = ni mogoče oceniti; OS = celokupno preživetje; RFS = preživetje brez ponovitve bolezni.

- a. Mediana ocena po Kaplan-Meierjevi metodi; IZ na podlagi Brookmeyer-Crowleyjeve metode s transformacijo log-log.
- b. Ocena glede na Kaplan-Meierjevo krivuljo. Verjetnost (%), izračunana po Kaplan-Meierjevi metodi; IZ, izračunan iz transformacije log-log verjetnosti preživetja z uporabo normalne aproksimacije in Greenwoodove formule.
- c. Na podlagi Coxovega modela sorazmernih tveganj v primerjavi z daunorubicinom + citarabinom.
- d. 2-stranska vrednost p po testu log-rank.
- e. Odziv, opredeljen kot CR + CRp.
- f. Razlika v celokupnem odzivu; IZ na podlagi Santner-Snellove metode.
- g. Na podlagi Fisherjevega natančnega testa.

Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez dogodkov po oceni raziskovalca iz študije ALFA-0701 (populacija mITT)



Okrajšave: C = citarabin; D = daunorubicin; GO = gemtuzumab ozogamicin; mITT = modificirana populacija, ki so jo nameravali zdraviti.

Uporaba pri AML z neugodnim citogenetskim tveganjem

V analizah podskupin v študiji ALFA-0701 dodajanje zdravila MYLOTARG standardni kombinirani kemoterapiji ni izboljšalo EFS v podskupinah bolnikov, ki so imeli neugodno citogenetsko tveganje (HR 1,11; 95 % IZ: 0,63; 1,95). EFS in OS, ki so jih analizirali v skladu s klasifikacijo citogenetskega tveganja in klasifikacijo citogenetskega/molekularnega tveganja, so predstavljeni v preglednici 9 in preglednici 10 spodaj.

Preglednica 9. Preživetje brez dogodkov po oceni raziskovalca in po klasifikacijah tveganja za AML iz študije ALFA-0701 (populacija mITT)

	zdravilo MYLOTARG + daunorubicin + citarabin	daunorubicin + citarabin
Citogenetika (ugodno/zmerno), n	94	95
število dogodkov, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
mediano EFS v mesecih [95 % IZ] ^a	22,5 [15,5; NE]	11,6 [8,3; 13,7]
razmerje ogroženosti [95 % IZ] ^b	0,460 [0,313; 0,676]	
vrednost p ^c	< 0,0001	
Citogenetika (neugodno), n	27	30
število dogodkov, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
mediano EFS v mesecih [95 % IZ] ^a	4,5 [1,1; 7,4]	2,8 [1,6; 8,7]
razmerje ogroženosti [95 % IZ] ^b	1,111 [0,633; 1,949]	
vrednost p ^c	0,7151	
ELN (ugodno/zmerno), n	86	91
število dogodkov, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
mediano EFS v mesecih [95 % IZ] ^a	22,5 [15,5; NE]	12,2 [8,5; 14,3]
razmerje ogroženosti [95 % IZ] ^b	0,485 [0,325; 0,724]	
vrednost p ^c	0,0003	

	zdravilo MYLOTARG + daunorubicin + citarabin	daunorubicin + citarabin
ELN (nizko/škodljivo), n	37	36
število dogodkov, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
mediano EFS v mesecih [95 % IZ] ^a	7,4 [3,7; 14,3]	4,0 [1,7; 8,6]
razmerje ogroženosti [95 % IZ] ^b	0,720 [0,430; 1,205]	
vrednost p ^c	0,2091	

Namen študije ALFA-0701 ni bil prospektivno oceniti koristi zdravila MYLOTARG v podskupinah; analize so predstavljene samo za namen predstavitve.

Na podlagi primarne definicije EFS: datumi dogodkov (neuspešna indukcija, ponovitev bolezni ali smrt) po oceni raziskovalca.

V populacijo mITT so vključili vse randomizirane bolnike, razen če so bolniki pred začetkom zdravljenja preklicali privolitev, analizirali pa so jih v skladu z začetno randomizirano skupino.

Okrajšave: AML = akutna mieloična levkemija; IZ = interval zaupanja; EFS = preživetje brez dogodkov;

ELN = European LeukaemiaNet; mITT = modificirana populacija, ki so jo nameravali zdraviti; n = število; NE = ni mogoče oceniti.

- Mediana ocena po Kaplan-Meierjevi metodi; IZ na podlagi Brookmeyer-Crowleyjeve metode s transformacijo log-log.
- Na podlagi Coxovega modela sorazmernih tveganj v primerjavi z daunorubicinom + citarabinom.
- 2-stranska vrednost p po testu log-rank.

Preglednica 10. Celokupno preživetje po klasifikacijah tveganja za AML iz študije ALFA-0701 (populacija mITT)

	zdravilo MYLOTARG + daunorubicin + citarabin	daunorubicin + citarabin
Citogenetika (ugodno/zmerno), n	94	95
število smrti, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
mediano OS v mesecih [95 % IZ] ^a	38,6 [24,4; NE]	26,0 [18,9; 39,7]
razmerje ogroženosti [95 % IZ] ^b	0,747 [0,511; 1,091]	
vrednost p ^c	0,1288	
Citogenetika (neugodno), n	27	30
število smrti, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
mediano OS v mesecih [95 % IZ] ^a	12,0 [4,2; 14,2]	13,5 [9,4; 27,3]
razmerje ogroženosti [95 % IZ] ^b	1,553 [0,878; 2,748]	
vrednost p ^c	0,1267	
ELN (ugodno/zmerno), n	86	91
število smrti, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
mediano OS v mesecih [95 % IZ] ^a	45,6 [25,5; NE]	26,9 [19,3; 46,5]
razmerje ogroženosti [95 % IZ] ^b	0,730 [0,489; 1,089]	
vrednost p ^c	0,1216	
ELN (nizko/škodljivo), n	37	36
število smrti, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
mediano OS v mesecih [95 % IZ] ^a	13,2 [7,0; 18,5]	13,5 [10,8; 19,8]
razmerje ogroženosti [95 % IZ] ^b	1,124 [0,677; 1,867]	
vrednost p ^c	0,6487	

Namen študije ALFA-0701 ni bil prospektivno oceniti koristi zdravila MYLOTARG v podskupinah; analize so predstavljene samo za namen predstavitve.

V populacijo mITT so vključili vse randomizirane bolnike, razen če so bolniki pred začetkom zdravljenja preklicali privolitev, analizirali pa so jih v skladu z začetno randomizirano skupino.

Okrajšave: AML = akutna mieloična levkemija; IZ = interval zaupanja; ELN = European LeukaemiaNet;

mITT = modificirana populacija, ki so jo nameravali zdraviti; n = število; NE = ni mogoče oceniti; OS = celokupno preživetje

- Mediana ocena po Kaplan-Meierjevi metodi; IZ na podlagi Brookmeyer-Crowleyjeve metode s transformacijo log-log.
- Na podlagi Coxovega modela sorazmernih tveganj v primerjavi z daunorubicinom + citarabinom.
- 2-stranska vrednost p po testu log-rank.

Pediatrična populacija

Predhodno nezdravljena AML

V randomizirani študiji (COG AAML0531), v kateri so ocenjevali zdravljenje s samo standardno kemoterapijo ali kombinacijo standardne kemoterapije in zdravila MYLOTARG pri 1.063 na novo diagnosticiranih otrocih z AML (93,7 % bolnikov < 18 let) in mladih odraslih (6,3 % bolnikov), pri katerih je bila povprečna starost 8,9 leta (razpon: 0–29 let), so bolnike z AML *de novo* randomizirali bodisi v skupino, ki je prejela samo standardnih 5 ciklov kemoterapije, bodisi v skupino, ki je prejela enako kemoterapijo skupaj z 2 odmerkoma zdravila MYLOTARG (3 mg/m²/odmerek), danima enkrat v 1. indukcijskem ciklu in enkrat v 2. intenzifikacijskem ciklu. Rezultati študije so pokazali izboljšanje EFS pri intenzivni kemoterapiji z dodajanjem zdravila MYLOTARG (3 leta: 50,6 % v primerjavi s 44,0 %; HR 0,838; 95 % IZ: 0,706; 0,995; p = 0,0431) pri AML *de novo* zaradi zmanjšane tveganja ponovitve bolezni s trendom daljšega OS v skupini, ki je prejela zdravilo MYLOTARG, kar pa ni bilo statistično značilno (3 leta: 72,4 % v primerjavi s 67,6 %; HR 0,904; 95 % IZ: 0,721; 1,133; p = 0,3799). Vendar pa so pri bolnikih z AML z nizkim tveganjem opazili tudi povečano toksičnost (umrljivost zaradi toksičnosti po remisiji), kar so pripisali podaljšani nevtropeniji, ki se je pri bolnikih pojavila po tem, ko so prejeli 2. intenzifikacijski cikel gemtuzumab ozogamicina (glejte poglavje 4.2 in 4.8). Med remisijo je umrlo skupno 29 (5,5 %) bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo MYLOTARG, in 15 (2,8 %) bolnikov v primerjalni skupini. Zato pri pediatričnih bolnikih optimalnega odmerka gemtuzumab ozogamicina niso ugotovili (glejte poglavje 4.2).

Recidivna ali refraktarna AML

Za oceno zdravila MYLOTARG pri pediatričnih bolnikih z recidivno ali refraktarno AML so opravili sistematični pregled literature o študijah; v pregled so zajeli 454 bolnikov, ki so prejeli zdravilo MYLOTARG bodisi kot monoterapijo (enkratno ali frakcionirano odmerjanje) bodisi kot kombinirano zdravljenje, iz 16 objavljenih člankov in študije razširjenega dostopa v ZDA (glejte poglavje 4.8). Mediana velikost študije je bila 15 bolnikov z razponom 5–105 bolnikov. Celokupni razpon najnižje in najvišje starosti je bil od 0 let do 22,3 leta, celokupna mediana starost v času zdravljenja pa je bila 8,7 leta.

Večino študij so izvajali v sklopu sočutne uporabe zdravila (70,6 %). Zdravilo MYLOTARG so dajali kot monoterapijo v 47,1 %, kot del kombiniranega zdravljenja v 23,5 % in v obeh oblikah v 29,4 % študij. Skupni odmerek zdravila MYLOTARG je bil v razponu od 1,8 mg/m² do 9 mg/m². Kadar so zdravilo MYLOTARG dajali v kombinaciji z drugimi zdravili, so v 8 od 9 študij uporabljali režim na osnovi citarabina. V 23,5 % študij je večina bolnikov prejela frakcionirane odmerke (3 mg/m² na 1., 4. in 7. dan) zdravila MYLOTARG, v 35,3 % študij pa so dajali odmerke, večje od 3 mg/m². Zdravilo MYLOTARG so v večini študij (82,4 %) dajali kot indukcijsko zdravljenje.

Pri monoterapiji z zdravilom MYLOTARG je bila stopnja odziva (CR/CRp/CRi; uteženo povprečje študij) 33,3 % pri frakcioniranem odmerjanju (1 študija) in 24,3 % pri nefrakcioniranem odmerjanju (9 študij). Pri kombiniranem zdravljenju je bila stopnja odziva 49,0 % pri nefrakcioniranem odmerjanju zdravila MYLOTARG (3 študije) in 38,8 % pri frakcioniranem odmerjanju zdravila MYLOTARG (2 študiji).

Informacije o varnosti glede mielosupresije, okužb, celokupne VOD in VOD po PKMC ter smrti, ki so znani neželeni učinki zdravila MYLOTARG (glejte poglavje 4.8 in preglednico 7), so pridobili iz literature.

Omejitve te analize vključujejo majhno velikost vzorca v nekaterih študijah, raznolikost študij in pomanjkanje kontrolnih podatkov v zadevnih okoliščinah.

Elektrofiziologija srca

Učinek zdravila MYLOTARG na korigirani interval QT so ocenili v študiji monoterapije B1761031 pri 50 odraslih bolnikih z recidivno ali refraktarno AML, pozitivno za CD33. Pri terapevtskih

koncentracijah v plazmi je bila največja povprečna sprememba intervala QTcF od izhodišča 5,10 ms (90 % IZ: 2,15; 8,06 ms). Največje podaljšanje QTcF od izhodišča pri nobenem bolniku ni bilo > 60 ms in noben bolnik ni imel QTcF > 480 ms. Pri istem bolniku sta se po 1-krat pojavili atrijska fibrilacija (stopnje 3) in supraventrikularna tahikardija (stopnje 3). O neželenih učinkih na prevodnost srca stopnje 4 ali stopnje 5 niso poročali.

Na podlagi analize vpliva koncentracije zdravila na interval QTc je pričakovana mediana sprememba QTcF od izhodišča pri celokupnih protitelesih hP67.6 znašala 0,842 ms (95 % IZ: -1,93; 3,51 ms) pri povprečni opaženi vrednosti C_{max} v plazmi. Pri nekonjugiranem kaliheamicinu je pričakovana mediana sprememba QTcF od izhodišča znašala 0,602 ms (95 % IZ: -2,17; 2,72 ms) pri približni opaženi vrednosti C_{max} v plazmi po dajanju po priporočenem režimu odmerjanja zdravila MYLOTARG.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Gemtuzumab ozogamicin je imunokonjugat (ADC – Antibody-Drug Conjugate), sestavljen iz monoklonskega protitelesa, ki je usmerjeno proti CD33 (hP67.6) in je kovalentno vezano na citotoksično učinkovino N-acetil-gama-kaliheamicin. Farmakokinetiko gemtuzumab ozogamicina so opisali z merjenjem farmakokinetičnih značilnosti protitelesa (hP67.6) ter konjugiranih in nekonjugiranih derivatov kaliheamicina.

Klinične podatke o farmakokinetiki so zbrali po zaključenem režimu odmerjanja zdravila MYLOTARG v monoterapiji (od 3 mg/m² do največ ene 5 mg viala na 1., 4., 7. dan). Izpostavljenosti konjugiranemu kaliheamicinu in celokupnim protitelesom hP67.6, ki so jih izmerili z geometrično sredino vrednosti AUC₃₃₆ in C_{max} po večkratnih odmerkkih, so znašale 461.500 pg h/ml oziroma 11.740 pg/ml in 26.820 ng h/ml oziroma 585,6 ng/ml. Podatki o farmakokinetiki nekonjugiranega kaliheamicina niso predstavljeni zaradi težav z nestabilnostjo v plazmi.

Porazdelitev

Delež vezave N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazida na človeške plazemske beljakovine je *in vitro* približno 97 %. N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazid je *in vitro* substrat glikoproteina P (P-gp). Pri bolnikih so ugotovili, da je celokupni volumen porazdelitve protitelesa hP67.6 (seštevek vrednosti V1 [13,0 l] in V2 [6,91 l]) približno 20 l.

Biotransformacija

Pričakovana primarna presnovna pot gemtuzumab ozogamicina je hidrolitska sprostitev N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazida. Študije *in vitro* so pokazale, da se N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazid obsežno presnavlja, primarno preko neencimske redukcije disulfidne skupine. Aktivnost (citotoksičnost) nastalih presnovkov je pričakovano znatno oslABLJena.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Učinek drugih zdravil na gemtuzumab ozogamicin

N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazid se *in vitro* primarno presnavlja preko neencimske redukcije. Zato ni verjetno, da bi sočasna uporaba gemtuzumab ozogamicina z zaviralci ali induktorji citokroma P450 (CYP) ali encimi uridin-difosfo-glukuronoziltransferaz (UGT) za presnovo zdravil, spremenila izpostavljenost N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazidu.

Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz kombinacija gemtuzumab ozogamicina s hidrksisečnino, daunorubicinom in citarabinom predvidoma ne povzroči klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki hP67.6 ali nekonjugiranega kaliheamicina.

Učinek gemtuzumab ozogamicina na druga zdravila

Učinek na substrate CYP

In vitro sta imela N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazid in gemtuzumab ozogamicin v klinično pomembnih koncentracijah nizek potencial za zaviranje aktivnosti CYP1A2, CYP2A6 (testirano le z gemtuzumab ozogamicinom), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4/5. *In vitro* sta imela N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazid in gemtuzumab ozogamicin v klinično pomembnih koncentracijah nizek potencial za induciranje aktivnosti CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4.

Učinek na substrate UGT

In vitro je imel N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazid v klinično pomembnih koncentracijah nizek potencial za zaviranje aktivnosti UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 in UGT2B7.

Učinek na substrate prenašalcev zdravil

In vitro je imel N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazid v klinično pomembnih koncentracijah nizek potencial za zaviranje aktivnosti P-gp, beljakovine odpornosti pri raku dojk (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein), črpalke žolčnih soli (BSEP – Bile Salt Export Pump), beljakovine za odpornost na številna zdravila (MRP – Multidrug Resistance-Associated Protein) 2, beljakovine za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE – Multidrug and Toxin Extrusion Protein)1 in MATE2K, prenašalca organskih anionov (OAT)1 in OAT3, prenašalca organskih kationov (OCT)1 in OCT2 ter polipeptidnega prenašalca organskih anionov (OATP)1B1 in OATP1B3.

Učinek na sočasno uporabljene kemoterapevtike

Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz kombinacija gemtuzumab ozogamicina z daunorubicinom in citarabinom predvidoma ne povzroči klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki teh zdravil.

Izločanje

Farmakokinetiko gemtuzumab ozogamicina so dobro opredelili z 2-prostornim modelom z linearnimi in časovno odvisnimi komponentami očistka. Pri 50 bolnikih z recidivno ali refraktarno AML je po režimu odmerjanja zdravila MYLOTARG v monoterapiji (od 3 mg/m² do največ ene 5 mg viala na 1., 4., 7. dan) očistek celokupnih protiteles hP67.6 znašal 0,288 l/h, ocenjeni končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) pa 96,6 h.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah preskušancev ali bolnikov

Starost, rasa in spol

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo starost, rasa in spol niso pomembno vplivali na odstranjevanje gemtuzumab ozogamicina.

Okvara jeter

Formalnih farmakokinetičnih študij z gemtuzumab ozogamicinom pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize blaga okvara jeter, kot jo opredeljuje delovna skupina Nacionalnega inštituta za rakava obolenja za področje motenj delovanja organov (NCI ODWG – National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group), predvidoma ne vpliva na očistek gemtuzumab ozogamicina (protitelo hP67.6 in nekonjugirani kaliheamicin). V analizo so vključili 405 bolnikov, ki so jih razvrstili v naslednje kategorije delovanja jeter po NCI ODWG: blaga

okvara (B1, n = 58, in B2, n = 19), zmerna okvara (C, n = 6) ter normalno delovanje jeter (n = 322) (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Formalnih farmakokinetičnih študij z gemtuzumab ozogamicinom pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo pri 406 bolnikih je bil očistek gemtuzumab ozogamicina pri bolnikih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina [CL_{cr}] 60-89 ml/min; n = 149) ali zmerno ledvično okvaro (CL_{cr} 30-59 ml/min; n = 47) podoben kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min; n = 209). Farmakokinetike gemtuzumab ozogamicina pri bolnikih s hudo ledvično okvaro niso preučevali.

Pediatrična populacija

Rezultati populacijskega modeliranja so pokazali, da je farmakokinetika gemtuzumab ozogamicina (protitelo hP67.6 in nekonjugirani kaliheamicin) po režimu odmerjanja 9 mg/m² pri odraslih in pediatričnih bolnikih z AML podobna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Glavne toksičnosti so se pojavile v jetrih, kostnem mozgu in limfatičnih organih, hematoloških parametrih (zmanjšana masa eritrocitov in zmanjšano število levkocitov, večinoma limfocitov), ledvicah, očeh ter moških in ženskih reprodukcijskih organih. Učinki na jetra, ledvice in moške reprodukcijske organe pri podganah ter na limfatična tkiva pri opicah (pri podganah približno 18-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh in pri opicah 36-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh po tretjem odmerku 3 mg/m² na podlagi vrednosti AUC_{168}) niso bili reverzibilni. V 12-tedenski študiji so bili učinki na ženske reprodukcijske organe in oči pri opicah neželeni (približno 193-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh za ženske reprodukcijske organe in približno 322-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh za oči po tretjem odmerku 3 mg/m² za človeka na podlagi vrednosti AUC_{168}). Pomen ireverzibilnih ugotovitev pri živalih za ljudi je negotov. Učinkov na živčevje po uporabi zdravila MYLOTARG pri živalih niso ugotavljali. Spremembe živčevja so ugotovili pri podganah s konjugati drugih protiteles in kaliheamicina.

Genotoksičnost

Ugotovili so, da je gemtuzumab ozogamicin klastogen. To je skladno z znano indukcijo pretrganja DNK s kaliheamicinom in drugimi endiinskimi protitumorskimi antibiotiki. Ugotovili so, da je N-acetil-gama-kaliheamicin DMH (sproščeni citotoksin) mutagen in klastogen.

Kancerogenost

Formalnih študij kancerogenosti z gemtuzumab ozogamicinom niso izvedli. V študijah toksičnosti so se pri podganah pri približno 54-kratniku klinične izpostavljenosti pri ljudeh po tretjem odmerku 3 mg/m² za človeka na podlagi vrednosti AUC_{168} pojavile preneoplastične lezije (minimalna do blaga hiperplazija ovalnih celic) v jetrih. Pri opicah pri približno 115-kratniku klinične izpostavljenosti pri ljudeh po tretjem odmerku 3 mg/m² za človeka na podlagi vrednosti AUC_{168} niso opazili preneoplastičnih ali neoplastičnih lezij. Pomen teh ugotovitev pri živalih za ljudi je negotov.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študiji plodnosti pri samicah podgan so opazili nekoliko manjše število rumenih teles in povečano smrtnost zarodkov ob prisotnosti toksičnosti za samice matere (pri približno 9,7-kratniku klinične izpostavljenosti pri ljudeh po tretjem odmerku 3 mg/m² za človeka na podlagi vrednosti AUC_{168}). V

12-tedenski študiji so opazili učinke na rodila pri samicah opic (atrofija jajčnikov, jajcevoda, maternice in materničnega vratu; približno 193-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh po tretjem odmerku 3 mg/m²).

V študiji plodnosti pri samcih so učinki na reprodukcijske organe pri samcih vključevali manjše število spermatogonijev in spermatocitov, manjše število spermatid v testisih, zmanjšano količino sperme v epididimisu, vakuolizacijo jedra spermatid in/ali pojav celic velikank. Dodatno so ugotovili učinke na testise, epididimis in mlečno žlezo ter plodnost. Ko so se podgane po 9-tedenskem obdobju brez odmerjanja ponovno parile, so bili učinki na spermo in plodnost slabši, vendar pa je prišlo do delnega izboljšanja zmanjšanega števila spermatogonijev in spermatocitov v testisih. Vplivi na reprodukcijske organe pri samcih podgan so bili delno reverzibilni ali niso bili reverzibilni (glejte poglavje 4.6). Učinke na razmnoževanje pri samcih opic (testisi, epididimisi, semenjaki) so opazili pri približno 66-kratniku klinične izpostavljenosti pri ljudeh po tretjem odmerku 3 mg/m².

V študiji toksičnosti za zarodek in plod so pri plodu opazili manjšo telesno maso, večjo pojavnost valovite deformacije reber in manjšo pojavnost okostenevanja skeleta. Povečana smrtnost zarodkov in morfološke anomalije ploda so vključevale digitalne malformacije, odsotnost aortnega loka, anomalije dolgih kosti v sprednjih udih, deformirano lopatico, odsotnost osrednjega dela vretenca in fuzijo prsnice. Zvečano smrtnost zarodkov so opazili tudi ob prisotnosti toksičnosti za mater. Najmanjši odmerek z učinki na zarodek ali plod so opazili pri 9,7-kratniku klinične izpostavljenosti pri ljudeh po tretjem odmerku za človeka 3 mg/m² na podlagi vrednosti AUC₁₆₈ (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dekstran 40
saharoza
natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
brezvodni dinatrijev hidrogenfosfat

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

5 let

Rekonstituirana in razredčena raztopina

Rekonstituirane in razredčene raztopine zdravila MYLOTARG zaščitite pred svetlobo. Raztopine je treba uporabiti takoj. Rekonstituirane ali razredčene raztopine ne zamrzujte.

Če zdravila ne morete uporabiti takoj:

- Po rekonstituciji lahko originalno vialo hranite v hladilniku (2 °C - 8 °C) največ 16 ur ali največ 3 ure na sobni temperaturi (do 30 °C).
- Razredčeno raztopino lahko hranite v hladilniku (2 °C - 8 °C) največ 18 ur in največ 6 ur na sobni temperaturi (do 30 °C). Dovoljeni čas na sobni temperaturi (do 30 °C) vključuje čas, potreben za pripravo razredčene raztopine, ekvilibracijo, če je potrebna, in uporabo pri bolniku. Najdaljši čas od priprave razredčene raztopine do uporabe ne sme presežati 24 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz rjavega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume in objemno zaporko s snemljivim pokrovčkom, ki vsebuje 5 mg gemtuzumab ozogamicina.

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za postopke rekonstitucije in redčenja uporabite ustrezno aseptično tehniko. Zdravilo MYLOTARG je občutljivo na svetlobo in ga je treba med rekonstitucijo, redčenjem in uporabo zaščititi pred ultravijolično svetlobo.

Rekonstitucija

- Izračunajte odmerek (mg) zdravila MYLOTARG, ki ga potrebujete.
- Pred rekonstitucijo pustite vialo približno 5 minut, da se segreje na sobno temperaturo (do 30 °C). Eno 5 mg vialo rekonstituirajte s 5 ml vode za injekcije, da dobite raztopino gemtuzumab ozogamicina 1 mg/ml za enkratno uporabo.
- Vialo narahlo sučite, da pospešite raztapljanje. Ne stresajte.
- Rekonstituirano raztopino preglejte glede prisotnosti vidnih delcev in obarvanosti. Rekonstituirana raztopina lahko vsebuje majhne neprozorne do prosojne, amorfne do vlaknaste delce bele do belkaste barve.
- Zdravilo MYLOTARG ne vsebuje bakteriostatičnih konzervansov.
- Če rekonstituirane raztopine ne morete uporabiti takoj, jo lahko hranite v originalni viali v hladilniku (2 °C - 8 °C) največ 16 ur ali največ 3 ure na sobni temperaturi (do 30 °C). Zaščitite pred svetlobo in ne zamrzujte.

Redčenje

- Izračunajte potreben volumen rekonstituirane raztopine, da dobite ustrezen odmerek glede na bolnikovo telesno površino. Z brizgo izvlčite to količino iz vial. Viale z zdravilom MYLOTARG vsebujejo 5 mg zdravila brez presežka. Ko zdravilo skladno z navodili rekonstituirate do koncentracije 1 mg/ml, je ekstraktibilna vsebina vial 4,5 mg (4,5 ml). Zaščitite pred svetlobo. Neuporabljeno rekonstituirano raztopino, ki ostane v viali, zavržite.
- Odmerke je treba zmešati do koncentracije med 0,075 mg/ml in 0,234 mg/ml v skladu z naslednjimi navodili:
 - Odmerke, manjše od 3,9 mg, je treba pripraviti za dajanje z brizgo: rekonstituirano raztopino zdravila MYLOTARG dodajte v brizgo z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje, da dobite končno koncentracijo med 0,075 mg/ml in 0,234 mg/ml. Zaščitite pred svetlobo.
 - Odmerke, večje ali enake 3,9 mg, je treba razredčiti v brizgi ali intravenski vreči v ustrezni količini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje, da zagotovite končno koncentracijo med 0,075 mg/ml in 0,234 mg/ml. Zaščitite pred svetlobo.
- Infuzijski vsebnik nežno zasukajte, da zmešate razredčeno raztopino. Ne stresajte.
- Po redčenju z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje je treba raztopino zdravila MYLOTARG infundirati takoj. Če razredčene raztopine ne boste uporabili takoj, jo lahko

hranite v hladilniku (2 °C - 8 °C) največ 18 ur in največ 6 ur na sobni temperaturi (do 30 °C). Dovoljeni čas na sobni temperaturi (do 30 °C) vključuje čas, potreben za pripravo razredčene raztopine, ekvilibracijo, če je potrebna, in uporabo pri bolniku. Najdaljši čas od priprave razredčene raztopine do uporabe ne sme presegati 24 ur. Zaščitite pred svetlobo in ne zamrzujte.

- Priporočljivo je, da so infuzijski vsebniki izdelani iz polivinilklorida (PVC), ki vsebuje DEHP, etilenvinilacetata (EVA) ali poliolefina (polipropilena in/ali polietilena).

Uporaba

- Razredčeno raztopino je treba filtrirati. Za infundiranje zdravila MYLOTARG je treba v infuzijskem sistemu uporabiti zaporedno vključeni 0,2-mikronski polietersulfonski (PES) filter, ki veže beljakovine z nizko molekulsko maso.
- Če za odmerjanje uporabljate brizgo, morate uporabiti infuzijske cevke z majhno odprtino (mikroodprtino) skupaj z zaporedno vključenim 0,2-mikronskim polietersulfonskim (PES) filtrom, ki veže beljakovine z nizko molekulsko maso.
- Med infundiranjem je treba intravensko vrečo ali brizge zaščititi pred svetlobo s pregrinjalom, ki ne prepušča svetlobe (vključno z ultravijolično svetlobo). Infuzijske cevke ni treba zaščititi pred svetlobo.
- Razredčeno raztopino infundirajte 2 uri. Infundiranje je treba zaključiti pred iztekom dovoljenih 6 ur shranjevanja razredčene raztopine na sobni temperaturi (do 30 °C).
- Priporočljivi so infuzijski sistemi, izdelani iz PVC (ki vsebujejo ali ne vsebujejo DEHP), poliuretana ali polietilena.

Zdravila MYLOTARG ne smete mešati ali ga dajati kot infuzijo z drugimi zdravili.

Za informacije o redčenju, shranjevanju in infundiranju glejte tudi poglavje 6.3.

Odstranjevanje

Ravnati je treba skladno s postopki za odstranjevanje strupenih odpadkov, ki so predpisani za zdravila za zdravljenje rakavih obolenj.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1277/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. april 2018

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC
401 North Middletown Road
Pearl River, New York 10965
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

MYLOTARG 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
gemtuzumab ozogamicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 5 mg gemtuzumab ozogamicina.
Po rekonstituciji ena viala vsebuje 1 mg/ml gemtuzumab ozogamicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Dekstran 40, saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, brezvodni dinatrijev hidrogenfosfat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1277/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

MYLOTARG 5 mg prašek za koncentrat
gemtuzumab ozogamicin
za i.v. infundiranje po rekonstituciji in redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

MYLOTARG 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje gemtuzumab ozogamicin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo MYLOTARG in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo MYLOTARG
3. Kako dajemo zdravilo MYLOTARG
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila MYLOTARG
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo MYLOTARG in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo MYLOTARG vsebuje učinkovino gemtuzumab ozogamicin, tj. zdravilo za zdravljenje rakavih obolenj, ki je sestavljeno iz monoklonskega protitelesa, ki je povezano z učinkovino, namenjeno uničevanju rakavih celic. To učinkovino v rakave celice dostavlja monoklonsko protitelo. Monoklonsko protitelo je beljakovina, ki prepozna določene rakave celice.

Zdravilo MYLOTARG uporabljamo za zdravljenje določene vrste krvnega raka, ki se imenuje akutna mieloična levkemija (AML), pri kateri kostni mozeg tvori nenormalne bele krvne celice. Zdravilo MYLOTARG je namenjeno za zdravljenje AML pri bolnikih, starih 15 let in več, ki predhodno niso prejeli drugih zdravljenj. Zdravilo MYLOTARG ni primerno za uporabo pri bolnikih z določeno vrsto raka, ki se imenuje akutna promielocitna levkemija (APL).

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo MYLOTARG

Ne uporabljajte zdravila MYLOTARG, če:

- ste alergični na gemtuzumab ozogamicin ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Ko zdravilo prejmete prvič in med zdravljenjem, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če:

- **imate ali ste kdaj imeli težave z jetri:** zdravilo MYLOTARG lahko med zdravljenjem ali po njem povzroči potencialno življenjsko ogrožajoče stanje, imenovano venookluzivna bolezen jeter, pri katerem krvni strdki poškodujejo in zamašijo žile v jetrih, kar lahko privede do zastajanja tekočine v telesu, hitrega povečanja telesne mase, povečanja jeter (ki je lahko boleče) in ascitesa (prekomernega kopičenja tekočine v trebušni votlini).
- **alergijska reakcija:** če med dihanjem slišite visok, piskajoč zvok (piskajoče dihanje), težko dihate, ste zasopli (imate kratko sapo) ali kašljate s sluzjo ali brez nje, imate koprivnico, vas srbi koža, opazite otekanje ali imate vročino in mrzlico (znaka z infuzijo povezane reakcije) med infundiranjem zdravila MYLOTARG ali kmalu po njem.
- **okužba:** imate ali mislite, da imate okužbo, občutite mrzlico ali drgetanje, vam je toplo ali imate vročino. Nekatere okužbe so lahko resne in življenjsko ogrožajoče.

- **krvavitev:** se vam pojavi nenavadna krvavitev, vam krvavijo dlesni, se vam hitro pojavijo modrice ali pogosto krvavite iz nosu.
- **slabokrvnost:** imate glavobole, ste utrujeni, se vam pojavi omotica ali ste videti blede.
- **reakcija na infuzijo:** se vam med infundiranjem zdravila MYLOTARG ali kmalu po njem pojavijo simptomi, kot so omotica, zmanjšano uriniranje, zmedenost, bruhanje, občutek siljenja na bruhanje, otekanje, kratka sapa ali motnje srčnega ritma (to je lahko življenjsko ogrožajoč zaplet, imenovan sindrom tumorske lize).

Otroci in mladostniki

Zdravila MYLOTARG ne smemo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 15 let, saj so podatki za to populacijo omejeni.

Druga zdravila in zdravilo MYLOTARG

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo. To vključuje zdravila brez recepta in zdravila rastlinskega izvora.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete to zdravilo.

Zaradi morebitnih neželenih učinkov na otroka se morate izogibati zanositvi ali spočetju otroka. Ženske morajo med zdravljenjem in vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila uporabljati 2 metodi učinkovite kontracepcije. Moški morajo med zdravljenjem in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila uporabljati 2 metodi učinkovite kontracepcije. Nemudoma obvestite zdravnika, če med zdravljenjem s tem zdravilom vi ali vaša partnerka zanosite.

Pred zdravljenjem se posvetujte glede ohranjanja plodnosti.

Če potrebujete zdravljenje z zdravilom MYLOTARG, med zdravljenjem in še najmanj 1 mesec po zdravljenju ne smete dobiti. Posvetujte se z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se počutite neobičajno utrujeni, omotični ali imate glavobol (to so zelo pogosti neželeni učinki zdravila MYLOTARG), ne smete upravljati vozil ali strojev.

Zdravilo MYLOTARG vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako dajemo zdravilo MYLOTARG

- Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta postopoma dajala zdravilo MYLOTARG kapalno v veno (intravenska infuzija), kar bo trajalo 2 uri.
- Pravi odmerek bo določil zdravnik.
- Zdravnik ali medicinska sestra lahko spremenita odmerek, prekineta ali popolnoma ukineta zdravljenje z zdravilom MYLOTARG, če imate določene neželene učinke.
- Zdravnik lahko zmanjša odmerek glede na vaš odziv na zdravljenje.
- Zdravnik bo med zdravljenjem opravljaj preiskave krvi in vas tako preverjal glede pojava neželenih učinkov in vašega odziva na zdravljenje.
- Preden boste prejeli zdravilo MYLOTARG, boste prejeli nekaj zdravil, ki pomagajo zmanjšati simptome z infuzijo povezane reakcije, kot sta vročina in mrzlica, ki se pojavijo med infundiranjem zdravila MYLOTARG ali kmalu po njem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom MYLOTARG ali po njem. Nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se vam pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov (glejte tudi poglavje 2 "Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo MYLOTARG"):

- **Težave z jetri**
Nemudoma obvestite zdravnika, če se vaša telesna masa hitro povečuje, občutite bolečino v zgornjem desnem delu trebuha ali se pojavi kopičenje tekočine, zaradi česar vam oteka trebuh. Zdravnik bo morda opravil krvne preiskave, ki lahko pokažejo nenormalno delovanje jeter, kar so lahko znaki potencialno življenjsko ogrožajoče bolezni, ki se imenuje venookluzivna bolezen jeter.
- **Krvavitev (znaki majhnega števila krvnih celic, imenovanih trombociti)**
Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam hitro pojavijo modrice ali pogosto krvavite iz nosu ali če imate črno katranasto blato, izkašljujete kri, imate krvav izpljunek, občutite omotico, omedlevico ali zmedenost.
- **Okužbe (znaki majhnega števila belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci)**
Nekatere okužbe so lahko resne in so lahko posledica virusov, bakterij ali drugih vzrokov, ki so lahko življenjsko ogrožajoči.
- **Zaplet, znan kot sindrom tumorske lize**
Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavijo omotica, zmanjšano uriniranje, zmedenost, bruhanje, občutek siljenja na bruhanje, otekanje, kratka sapa ali motnje srčnega ritma.
- **Reakcije na infuzijo**
Tovrstna zdravila (monoklonska protitelesa) lahko povzročijo reakcije na infuzijo, kot so izpuščaji, kratka sapa, težko dihanje, stiskanje v prsnem košu, mrzlica ali vročina ter bolečina v hrbtu.

Neželeni učinki vključujejo:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe (vključno z resnimi okužbami)
- zmanjšanje števila krvnih ploščic (celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi)
- zmanjšanje števila belih krvnih celic, kar lahko povzroči splošno oslabelost in nagnjenost k razvoju okužb
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (slabokrvnost), kar lahko povzroči utrujenost in kratko sapo
- visoka raven sladkorja v krvi
- pomanjkanje apetita
- glavobol
- hitro bitje srca
- krvavitev
- nizek krvni tlak
- visok krvni tlak
- kratka sapa
- bruhanje
- driska
- bolečina v trebuhu
- občutek siljenja na bruhanje (navzea)

- vnetje ust
- zaprtje
- nenormalni izvidi krvnih preiskav delovanja jeter (ki so lahko pokazatelji poškodbe jeter)
- kožni izpuščaji
- vročina
- edem (odvečna tekočina v telesnem tkivu, ki povzroča otekanje rok in stopal)
- utrujenost
- mrzlica
- spremembe ravni raznih encimov v krvi (se lahko pokaže pri krvnih preiskavah)
- podaljšan čas strjevanja krvi (ki lahko privede do dolgotrajne krvavitve)
- visoka raven sečne kisline v krvi

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- znaki reakcije na infuzijo, kot so izpuščaji, kratka sapa, težko dihanje, stiskanje v prsnem košu, mrzlica ali vročina, bolečina v hrbtu med infundiranjem zdravila MYLOTARG ali po njem
- znaki zvečanih jeter (hepatomegalija), kot je povečan trebuh
- nenormalno delovanje jeter
- čezmerno kopičenje tekočine v trebuhu/želodcu
- prebavne motnje
- vnetje požiralnika
- venookluzivna bolezen jeter, ki vključuje znake povečanih jeter, bolečino v zgornjem desnem delu trebuha, rumenkasto obarvanje kože in beločnic, kopičenje tekočine v trebuhu, povečanje telesne mase, nenormalne izvide krvnih preiskav delovanja jeter
- rumenkasto obarvanje kože ali beločnic zaradi težav z jetri ali krvjo (zlatenica)
- pordelost kože
- srbeča koža
- odpoved organa

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- odpoved jeter
- Budd-Chiarijev sindrom, ki vključuje bolečino v zgornjem desnem delu trebuha, nenormalno zvečana jetra in/ali kopičenje tekočine v trebuhu, kar je povezano s krvnimi strdki v jetrih. Simptomi lahko vključujejo tudi slabost s siljenjem na bruhanje (navzea) in/ali bruhanje.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- intersticijska pljučnica (vnetje pljuč, ki povzroča kašelj in težko dihanje)
- vnetje črevesja, povezano z zmanjšanim številom belih krvnih celic
- vnetje sečnega mehurja, ki povzroči krvavitev iz mehurja

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila MYLOTARG

Zdravilo MYLOTARG bodo shranili zdravstveni delavci v bolnišnici ali kliniki.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki viala in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprta viala: Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirana in razredčena raztopina: Rekonstituirane in razredčene raztopine zdravila MYLOTARG zaščitite pred svetlobo. Raztopine je treba uporabiti takoj. Rekonstituirane ali razredčene raztopine ne zamrzujte.

Če raztopine ne uporabite takoj:

- Po rekonstituciji lahko originalno vialo hranite v hladilniku (2 °C - 8 °C) največ 16 ur ali največ 3 ure na sobni temperaturi (do 30 °C).
- Razredčeno raztopino lahko hranite v hladilniku (2 °C - 8 °C) največ 18 ur in največ 6 ur na sobni temperaturi (do 30 °C) Dovoljeni čas na sobni temperaturi (do 30 °C) vključuje čas, potreben za pripravo razredčene raztopine, ekvilibracijo, če je potrebna, in uporabo pri bolniku. Najdaljši čas od priprave razredčene raztopine do uporabe ne sme presežati 24 ur.

Tega zdravila ne uporabite, če pred uporabo opazite vidne delce ali obarvanost.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo MYLOTARG

- Učinkovina je gemtuzumab ozogamicin.
- Ena viala vsebuje 5 mg gemtuzumab ozogamicina.
- Po rekonstituciji 1 mililiter koncentrirane raztopine vsebuje 1 mg gemtuzumab ozogamicina.
- Druge sestavine zdravila so dekstran 40, saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, brezvodni dinatrijev hidrogenfosfat. Glejte poglavje 2, "Zdravilo MYLOTARG vsebuje natrij".

Izgled zdravila MYLOTARG in vsebina pakiranja

Zdravilo MYLOTARG je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. Na voljo je kot bela do belkasta pogača ali prašek.

Ena škatla vsebuje 1 vialo iz rjavega stekla z gumijastim zamaškom in objemno zaporko s snemljivim pokrovčkom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

Česká republika
Pfizer, 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 6785800

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

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

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 5 251 4000

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer 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
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

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)9 430 040

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

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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenim delavcem:

Za postopke rekonstitucije in redčenja uporabite ustrezno aseptično tehniko. Zdravilo MYLOTARG je občutljivo na svetlobo in ga je treba med rekonstitucijo, redčenjem in uporabo zaščititi pred ultravijolično svetlobo.

Rekonstitucija

- Izračunajte odmerek (mg) zdravila MYLOTARG, ki ga potrebujete.
- Pred rekonstitucijo pustite vialo približno 5 minut, da se segreje na sobno temperaturo (do 30 °C). Eno 5 mg vialo rekonstituirajte s 5 ml vode za injekcije, da dobite raztopino gemtuzumab ozogamicina 1 mg/ml za enkratno uporabo.
- Vialo narahlo sučite, da pospešite raztapljanje. Ne stresajte.
- Rekonstituirano raztopino preglejte glede prisotnosti vidnih delcev in obarvanosti. Rekonstituirana raztopina lahko vsebuje majhne neprozorne do prosojne, amorfne do vlaknaste delce bele do belkaste barve.
- Zdravilo MYLOTARG ne vsebuje bakteriostatičnih konzervansov.
- Če rekonstituirane raztopine ne morete uporabiti takoj, jo lahko hranite v originalni viali v hladilniku (2 °C - 8 °C) največ 16 ur ali največ 3 ure na sobni temperaturi (do 30 °C). Zaščitite pred svetlobo in ne zamrzujte.

Redčenje

- Izračunajte potreben volumen rekonstituirane raztopine, da dobite ustrezen odmerek glede na bolnikovo telesno površino. Z brizgo izvlecite to količino iz vial. Viale z zdravilom MYLOTARG vsebujejo 5 mg zdravila brez presežka. Ko zdravilo skladno z navodili rekonstituirate do koncentracije 1 mg/ml, je ekstraktibilna vsebina vial 4,5 mg (4,5 ml). Zaščitite pred svetlobo. Neuporabljeno rekonstituirano raztopino, ki ostane v viali, zavrzite.
- Odmerke je treba zmešati do koncentracije med 0,075 mg/ml in 0,234 mg/ml v skladu z naslednjimi navodili:
 - Odmerke, manjše od 3,9 mg, je treba pripraviti za dajanje z brizgo: rekonstituirano raztopino zdravila MYLOTARG dodajte v brizgo z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje, da dobite končno koncentracijo med 0,075 mg/ml in 0,234 mg/ml. Zaščitite pred svetlobo.
 - Odmerke, večje ali enake 3,9 mg, je treba razredčiti v brizgi ali intravenski vreči v

ustrezni količini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje, da zagotovite končno koncentracijo med 0,075 mg/ml in 0,234 mg/ml. Zaščitite pred svetlobo.

- Infuzijski vsebnik nežno zasukajte, da zmešate razredčeno raztopino. Ne stresajte.
- Po redčenju z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje je treba raztopino zdravila MYLOTARG infundirati takoj. Če razredčene raztopine ne boste uporabili takoj, jo lahko hranite v hladilniku (2 °C - 8 °C) največ 18 ur in največ 6 ur na sobni temperaturi (do 30 °C). Dovoljeni čas na sobni temperaturi (do 30 °C) vključuje čas, potreben za pripravo razredčene raztopine, ekvibracijo, če je potrebna, in uporabo pri bolniku. Najdaljši čas od priprave razredčene raztopine do uporabe ne sme presegati 24 ur. Zaščitite pred svetlobo in ne zamrzujte.
- Priporočljivo je, da so infuzijski vsebniki izdelani iz polivinilklorida (PVC), ki vsebuje DEHP, etilvinilacetata (EVA) ali poliolefina (polipropilena in/ali polietilena).

Uporaba

- Razredčeno raztopino je treba filtrirati. Za infundiranje zdravila MYLOTARG je treba v infuzijskem sistemu uporabiti zaporedno vključeni 0,2-mikronski polietersulfonski (PES) filter, ki veže beljakovine z nizko molekulsko maso.
- Če za odmerjanje uporabljate brizgo, morate uporabiti infuzijske cevke z majhno odprtino (mikroodprtino) skupaj z zaporedno vključenim 0,2-mikronskim polietersulfonskim (PES) filtrom, ki veže beljakovine z nizko molekulsko maso.
- Med infundiranjem je treba intravensko vrečo ali brizge zaščititi pred svetlobo s pregrinjalom, ki ne prepušča svetlobe (vključno z ultravijolično svetlobo). Infuzijske cevke ni treba zaščititi pred svetlobo.
- Razredčeno raztopino infundirajte 2 uri. Infundiranje je treba zaključiti pred iztekom dovoljenih 6 ur shranjevanja razredčene raztopine na sobni temperaturi (do 30 °C).
- Priporočljivi so infuzijski sistemi, izdelani iz PVC (ki vsebujejo ali ne vsebujejo DEHP), poliuretana ali polietilena.

Zdravila MYLOTARG ne smete mešati ali ga dajati kot infuzijo z drugimi zdravili.

Odstranjevanje

- Ravnati je treba skladno s postopki za odstranjevanje strupenih odpadkov, ki so predpisani za zdravila za zdravljenje rakavih obolenj.