

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

MYLOTARG 5 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 5 mg gemtuzumab ozogamicina.

Nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.6) 1 ml koncentrirane otopine sadrži 1 mg gemtuzumab ozogamicina.

Gemtuzumab ozogamicin je konjugat antitijela i lijeka (engl. *antibody-drug conjugate*, ADC) sastavljen od monoklonskog antitijela usmjerenog na CD33 (hP67.6; rekombinantnog humaniziranog imunoglobulina [Ig] G4, kapa antitijela proizvedenog u kulturi stanica sisavaca u NS0 stanicama) koje je kovalentno vezano na citotoksičnu tvar N-acetil-gama-kalikeamicin.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do gotovo bijeli kolačić ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

MYLOTARG je indiciran za kombiniranu terapiju daunorubicinom (DNR) i citarabinom (AraC) za liječenje bolesnika od 15 godina i starijih s prethodno neliječenom, *de novo* CD-33 –pozitivnom akutnom mijeloičnom leukemijom (engl. *acute myeloid leukaemia*, AML), osim akutne promijelocitne leukemije (engl. *acute promyelocytic leukaemia*, APL (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)).

4.2 Doziranje i način primjene

MYLOTARG se mora primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka te u okruženju gdje je odmah dostupna puna oprema za reanimaciju.

MYLOTARG se smije primjenjivati samo u bolesnika podobnih za primanje intenzivne indukcijske kemoterapije.

Premedikacija kortikosteroidom, antihistaminikom i acetaminofenom (ili paracetamolom) preporučuje se 1 sat prije doziranja kako bi se ublažili simptomi povezani s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

Treba poduzeti odgovarajuće mjere za sprječavanje razvoja hiperuricemije povezane s lizom tumora, kao što su hidracija, primjena lijekova protiv hiperuricemije ili drugih lijekova koji se koriste u liječenju hiperuricemije (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Uvodno liječenje

Preporučena doza lijeka MYLOTARG je 3 mg/m² po dozi (do maksimalno jedne bočice od 5 mg) koja se infundira tijekom 2 sata 1., 4. i 7. dana, u kombinaciji sa 60 mg/m² na dan DNR-a infundiranog

tijekom 30 minuta od 1. do 3. dana, te 200 mg/m² na dan AraC-a primijenjenog kontinuiranom infuzijom od 1. do 7. dana.

MYLOTARG se ne smije primjenjivati tijekom drugog uvodnog liječenja ako je ono potrebno. Tijekom ciklusa drugog uvodnog liječenja smiju se primjenjivati samo DNR i AraC u sljedećim preporučenim dozama: 35 mg/m² na dan DNR-a 1. i 2. dan, te 1 g/m² AraC-a svakih 12 sati od 1. do 3. dana.

Konsolidacija

Bolesnicima koji su postigli potpunu remisiju nakon uvodnog liječenja, definiranu kao manje od 5 % blasta u normocelularnoj koštanoj srži i apsolutni broj neutrofila (engl. *absolute neutrophil count*, ANC) veći od $1,0 \times 10^9$ stanica po litri s brojem trombocita od 100×10^9 po litri ili više u perifernoj krvi u odsutnosti transfuzije, preporučuju se do 2 ciklusa konsolidacije uz intravensku primjenu DNR-a (60 mg/m² u trajanju od 1 dan [prvi ciklus] ili 2 dana [drugi ciklus]) u kombinaciji s intravenski primijenjenim AraC-om (1 g/m² na 12 sati, infundiranim tijekom 2 sata od 1. do 4. dana) s intravenskom primjenom lijeka MYLOTARG (3 mg/m² po dozi infundiranim tijekom 2 sata do maksimalne doze od jedne bočice od 5 mg 1. dana).

Tablica 1. Režimi doziranja za MYLOTARG u kombinaciji s kemoterapijom

Ciklus liječenja	MYLOTARG	daunorubicin	citarabin
Uvodno liječenje ^a	3 mg/m ² po dozi (do maksimalno jedne bočice od 5 mg) 1., 4. i 7. dana	60 mg/m ² na dan, od 1. do 3. dana	200 mg/m ² na dan, od 1. do 7. dana
Drugo uvodno liječenje (ako je potrebno)	MYLOTARG se ne smije primjenjivati tijekom drugog uvodnog liječenja.	35 mg/m ² na dan, od 1. do 2. dana	1 g/m ² svakih 12 sati, od 1. do 3. dana
1. ciklus konsolidacije ^{a,b}	3 mg/m ² po dozi (do maksimalno jedne bočice od 5 mg) 1. dana	60 mg/m ² na dan, 1. dana	1 g/m ² /svakih 12 sati, od 1. do 4. dana
2. ciklus konsolidacije ^{a,b}	3 mg/m ² po dozi (do maksimalno jedne bočice od 5 mg) 1. dana	60 mg/m ² na dan, od 1. do 2. dana	1 g/m ² svakih 12 sati, od 1. do 4. dana

^a. Vidjeti tablicu 3 i tablicu 4 za informacije o promjeni doze.

^b. Za bolesnike koji su postigli potpunu remisiju nakon uvodnog liječenja.

Prilagodba doze i rasporeda

Promjena rasporeda kod hiperleukocitoze

Bolesnicima s AML-om s hiperleukocitozom (broj leukocita $\geq 30\,000/\text{mm}^3$) preporučuje se citoredukcija leukaferozom, peroralnom hidroksiurejom ili AraC-om s hidroksiurejom ili bez nje, kako bi se smanjio broj leukocita u perifernoj krvi 48 sati prije primjene lijeka MYLOTARG.

Ako se za leukoredukciju koristi AraC s hidroksiurejom ili bez nje u bolesnika s prethodno neliječenim, *de novo* AML-om s hiperleukocitozom, koji primaju lijek MYLOTARG u sklopu kombiniranog liječenja, primijenite sljedeći izmijenjeni raspored (tablica 2):

Tablica 2. Promjena rasporeda za liječenje hiperleukocitoze citarabinom

Ciklus liječenja	MYLOTARG	daunorubicin	citarabin	hidroksiureja
Uvodno liječenje ^a	3 mg/m ² po dozi (do maksimalno jedne bočice od 5 mg) 3., 6. i 9. dana	60 mg/m ² na dan od 3. do 5. dana	200 mg/m ² na dan od 1. do 7. dana	1. dan (prema standardnoj medicinskoj praksi)

Vidjeti tablicu 1 za preporučeno doziranje za ciklus konsolidacije.

^a. Vidjeti tablicu 3 i tablicu 4 za dodatne informacije o promjeni doze.

Promjena doze u slučaju nuspojava lijeka

Promjene doze lijeka MYLOTARG preporučuju se ovisno o individualnoj sigurnosti i podnošljivosti (vidjeti dio 4.4). Liječenje nekih nuspojava lijeka može zahtijevati privremene prekide doziranja ili trajni prekid primjene lijeka MYLOTARG (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tablice 3 i 4 prikazuju smjernice za promjenu doze za hematološke, odnosno nehematološke toksičnosti.

Tablica 3. Promjene doze za hematološke toksičnosti

Hematološke toksičnosti	Promjene doze
Perzistirajuća trombocitopenija (trombociti < 100 000/mm ³ na planirani datum početka ciklusa konsolidacije)	• Odgodite početak ciklusa konsolidacije. • Ako se broj trombocita vrati na $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ u roku od 14 dana nakon planiranog datuma početka ciklusa konsolidacije: započnite terapiju konsolidacije (vidjeti kako je opisano u tablici 1). • Ako se broj trombocita vrati na $< 100\,000/\text{mm}^3$ i $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ u roku od 14 dana nakon planiranog datuma početka ciklusa konsolidacije: MYLOTARG se ne smije ponovno uvesti, a terapija konsolidacije smije se sastojati samo od DNR-a i AraC-a. • Ako povrat broja trombocita ostane na razini od $< 50\,000/\text{mm}^3$ dulje od 14 dana, potrebno je ponovno procijeniti terapiju konsolidacije i provesti aspiraciju koštane srži (engl. <i>bone marrow aspiration</i>, BMA) kako bi se ponovno procijenilo stanje bolesnika.
Perzistirajuća neutropenija	• Ako se broj neutrofila ne vrati na veći od $500/\text{mm}^3$ u roku od 14 dana nakon planiranog datuma početka ciklusa konsolidacije (14 dana nakon hematološkog oporavka nakon prethodnog ciklusa), prekinite terapiju lijekom MYLOTARG (ne primjenjujte lijek MYLOTARG u ciklusima konsolidacije).

Kratice: AML=akutna mijeloična leukemija; AraC=citarabin; BMA=aspirat koštane srži, DNR=daunorubicin.

Tablica 4. Promjene doze za nehematološke toksičnosti

Nehematološke toksičnosti	Promjene doze
VOD/SOS	Prekinite liječenje lijekom MYLOTARG (vidjeti dio 4.4).
Ukupni bilirubin $> 2 \times$ GGN i AST i/ili ALT $> 2,5 \times$ GGN	Odgodite liječenje lijekom MYLOTARG dok se ukupni bilirubin ne vrati na $\leq 2 \times$ GGN, a AST i ALT na $\leq 2,5 \times$ GGN prije svake doze. Ako ste zakasnili više od 2 dana s primjenom neke od uzastopnih doza iz ciklusa, razmislite o propuštanju te doze.
Reakcije povezane s infuzijom	Privremeno prekinite infuziju i započnite s odgovarajućim liječenjem ovisno o težini simptoma. Bolesnike je potrebno nadzirati dok se znakovi i simptomi u potpunosti ne povuku i dok se ne može nastaviti s infuzijom. Razmotrite trajan prekid liječenja u slučaju teških ili životno opasnih reakcija na infuziju (vidjeti dio 4.4).
Druge teške ili životno opasne nehematološke toksičnosti	Odgodite liječenje lijekom MYLOTARG sve dok stupanj nehematološke toksičnosti bude ne viši od blagog. Ako ste zakasnili više od 2 dana s primjenom neke od uzastopnih doza iz ciklusa, razmislite o propuštanju te doze.

Kratice: ALT=alanin aminotransferaza; AST=aspartat aminotransferaza; SOS=sindrom sinusoidalne opstrukcije; GGN=gornja granica normalne vrijednosti; VOD (engl. *venoocclusive disease*) =venookluzivna bolest.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre koje je definirano ukupnim bilirubinom od $\leq 2 \times$ gornja granica normalne vrijednosti (GGN) i aspartat aminotransferazom (AST)/alanin aminotransferazom (ALT) $\leq 2,5 \times$ GGN. Odgodite primjenu lijeka MYLOTARG dok se ukupni bilirubin ne vrati na $\leq 2 \times$ GGN, a AST i ALT na $\leq 2,5 \times$ GGN prije svake doze (vidjeti tablicu 4, dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. MYLOTARG nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. MYLOTARG ne prolazi bubrežni klirens, farmakokinetika u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega nije poznata (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka MYLOTARG u bolesnika mlađih od 15 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

MYLOTARG je za intravensku primjenu i mora se rekonstituirati i razrijediti prije primjene (vidjeti dio 6.6). Kada se razrijedi na koncentraciju od 1 mg/ml, sadržaj koji se može izvući iz bočice iznosi 4,5 mg (4,5 ml). Rekonstituiranu i razrijeđenu otopinu treba primijeniti intravenski putem infuzije u trajanju od 2 sata pod pomnim kliničkim nadzorom, uključujući praćenje pulsa, krvnog tlaka i temperature. MYLOTARG se ne smije primijeniti kao brza intravenska injekcija ili bolus (vidjeti dio 6.6).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Hepatotoksičnost, uključujući venookluzivnu bolest jetre/sindrom sinusoidalne opstrukcije (VOD/SOS)

Hepatotoksičnost, uključujući po život opasno zatajenje jetre ponekad sa smrtnim ishodom, i venookluzivna bolest jetre (VOD) / sindrom sinusoidalne opstrukcije (engl. *sinusoidal obstruction syndrome*, SOS) prijavljeni su u bolesnika liječenih lijekom MYLOTARG (vidjeti dio 4.8).

Na temelju analize potencijalnih čimbenika rizika odrasli bolesnici koji su primali lijek MYLOTARG kao monoterapiju, bilo prije ili poslije transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT), i bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre pod povećanim su rizikom za razvoj VOD-a (vidjeti dio 4.8).

Zbog rizika od VOD/SOS-a potrebno je pažljivo pratiti znakove i simptome VOD/SOS-a; oni mogu uključivati povišene vrijednosti ALT-a, AST-a, ukupnog bilirubina i alkalne fosfataze, koje je potrebno pratiti prije svake doze lijeka MYLOTARG, hepatomegaliju (koja može biti bolna), brzo dobivanje na težini i ascites. Praćenje samo ukupne razine bilirubina ne mora nužno identificirati sve bolesnike s povećanim rizikom od VOD/SOS-a. Preporučuje se češće praćenje jetrenih testova i kliničkih znakova i simptoma hepatotoksičnosti u bolesnika u kojih se pokazuju abnormalni nalazi jetrenih testova. Bolesnicima koji nastavljaju s HSCT-om preporučuje se pažljivo praćenje jetrenih testova tijekom razdoblja nakon HSCT-a, prema potrebi. Nije pronađena definitivna veza između VOD-a i vremena provedbe HSCT-a s obzirom na veće doze lijeka MYLOTARG kao monoterapije, međutim, ispitivanje ALFA-0701 preporučuje razmak od 2 mjeseca između zadnje doze lijeka MYLOTARG i HSCT-a.

Zbrinjavanje znakova ili simptoma jetrene toksičnosti može zahtijevati privremeni prekid doziranja ili trajni prekid liječenja lijekom MYLOTARG (vidjeti dio 4.2). Liječenje lijekom MYLOTARG potrebno je trajno prekinuti u bolesnika koji razviju VOD/SOS te se ti bolesnici trebaju liječiti prema standardnoj medicinskoj praksi.

Reakcije povezane s infuzijom (uključujući anafilaktičku reakciju)

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su reakcije povezane s infuzijom, uključujući anafilaktičku reakciju (vidjeti dio 4.8). Postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o reakcijama povezanim s infuzijom, a koje su imale smrtni ishod. Znakovi i simptomi reakcija povezanih s infuzijom mogu uključivati vrućicu i zimicu te manje često hipotenziju, tahikardiju i respiratorne simptome koji se mogu pojaviti tijekom prva 24 sata nakon primjene. Infuziju lijeka MYLOTARG treba provoditi uz pažljivo kliničko praćenje, uključujući praćenje pulsa, krvnog tlaka i temperature. Premedikacija kortikosteroidom, antihistaminikom i acetaminofenom (ili paracetamolom) preporučuje se 1 sat prije doziranja lijeka MYLOTARG (vidjeti dio 4.2). U slučaju da bolesnici razviju znakove teških reakcija, osobito dispneje, bronhospazma ili klinički značajne hipotenzije, infuziju je potrebno odmah prekinuti. Bolesnike je potrebno pratiti dok se znakovi i simptomi potpuno ne povuku. Trajan prekid liječenja treba ozbiljno uzeti u obzir u slučaju bolesnika koji razviju znakove ili simptome anafilaktičke reakcije, uključujući teške respiratorne simptome ili klinički značajnu hipotenziju (vidjeti dio 4.2).

Mijelosupresija

U kliničkim ispitivanjima prijavljena su sljedeća stanja: neutropenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija, febrilna neutropenija, limfopenija i pancitopenija, od kojih su neka bila opasna po život ili sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Komplikacije povezane s neutropenijom i trombocitopenijom mogu uključivati infekcije, odnosno reakcije krvarenja/hemoragije. Prijavljene su infekcije i reakcije krvarenja/hemoragije od kojih su neke bile opasne po život ili smrtonosne.

Prije svake doze lijeka MYLOTARG potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku. Tijekom liječenja potrebno je obratiti pažnju na znakove i simptome infekcije, krvarenja/hemoragije ili druge učinke mijelosupresije u bolesnika. Indicirano je rutinsko kliničko i laboratorijsko praćenje tijekom i nakon liječenja.

Liječenje bolesnika s teškom infekcijom, krvarenjem/hemoragijom ili drugim učincima mijelosupresije, uključujući tešku neutropeniju ili perzistirajuću trombocitopeniju, može zahtijevati odgađanje doziranja ili trajni prekid liječenja lijekom MYLOTARG (vidjeti dio 4.2).

Sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS)

TLS je prijavljen u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Izvještaji o smrtnim ishodima TLS-a, koji je kao komplikaciju imao akutno zatajenje bubrega, prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet. U bolesnika s AML-om s hiperleukocitozom potrebno je razmotriti mogućnost leukoredukcije hidroksiurejom ili leukaferezom, kako bi se smanjenjem broja leukocita u perifernoj krvi na manje od 30 000/mm³ prije primjene lijeka MYLOTARG smanjio rizik od razvoja TLS-a (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je obratiti pažnju na znakove i simptome TLS-a u bolesnika te ih liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom. Moraju se poduzeti odgovarajuće mjere koje pomažu u sprječavanju razvoja hiperuricemije povezane s lizom tumora, kao što su hidracija, primjena lijekova protiv hiperuricemije (npr. alopurinol) ili drugih lijekova koji se koriste u liječenju hiperuricemije (npr. razburikaze).

AML s lošim citogenetskim rizikom

Djelotvornost lijeka MYLOTARG je utvrđena u bolesnika koji boluju od AML-a s povoljnom citogenetikom i citogenetikom intermedijarnog rizika, dok u bolesnika s lošom citogenetikom postoji nesigurnost vezano uz razinu učinka (vidjeti dio 5.1). Kada postanu dostupni rezultati testiranja citogenetike u bolesnika s novodijagnosticiranim *de novo* AML-om koji se liječe lijekom MYLOTARG u kombinaciji s daunorubicinom i citarabinom, potrebno je razmotriti nadmašuje li potencijalna korist nastavka liječenja lijekom MYLOTARG rizike za pojedinog bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Kontracepcija

Potrebno je savjetovati ženama reproduktivne dobi ili partnerima žena reproduktivne dobi da koriste 2 metode učinkovite kontracepcije tijekom liječenja lijekom MYLOTARG te najmanje 7 mjeseci (žene) ili 4 mjeseca (muškarci) nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek se može ubuduće pripremati za primjenu, sa otopinama koje sadrže natrij (vidjeti dio 4.2 i 6.6) pa ovo svakako treba uzeti u obzir gledajući natrij iz svih izvora, koji će biti primjenjen bolesniku.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nije provedeno nijedno kliničko ispitivanje interakcije lijekova s lijekom MYLOTARG. Vidjeti dio 5.2 za dostupne podatke iz *in vitro* ispitivanja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok primaju lijek MYLOTARG.

Ženama reproduktivne dobi ili partnerima žena reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da koriste 2 metode učinkovite kontracepcije tijekom liječenja lijekom MYLOTARG i još najmanje 7 mjeseci (žene) ili 4 mjeseca (muškarci) nakon zadnje doze.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni gemtuzumab ozogamicina u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Lijek MYLOTARG se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim u slučaju kada potencijalna korist za majku premašuje mogući rizik za fetus. Trudnice ili bolesnice koje zatrudne dok primaju gemtuzumab ozogamicin, odnosno liječene muške bolesnike kao partnere trudnica, treba upozoriti na moguću opasnost za fetus.

Dojenje

Nema podataka o prisutnosti gemtuzumab ozogamicina ili njegovih metabolita u majčinom mlijeku, učincima na dojenče ili učincima na proizvodnju mlijeka. Zbog mogućih nuspojava lijeka u dojenčadi, žene ne smiju doiti za vrijeme terapije lijekom MYLOTARG i najmanje 1 mjesec nakon zadnje doze (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Nema podataka o plodnosti u bolesnika. Na temelju nekliničkih nalaza liječenje gemtuzumab ozogamicinom može ugroziti plodnost muškarca i žene (vidjeti dio 5.3). I muškarci i žene bi trebali potražiti savjet o očuvanju plodnosti prije liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

MYLOTARG umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da mogu osjetiti umor, omaglicu i glavobolju tijekom liječenja lijekom MYLOTARG (vidjeti dio 4.8). Stoga je potreban oprez pri upravljanju vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan sigurnosni profil lijeka MYLOTARG temelji se na podacima bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom dobivenim u ispitivanju kombiniranog liječenja ALFA-0701, ispitivanjima monoterapije i iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. U ispitivanju kombiniranog liječenja sigurnosni podaci, sastavljeni od odabranih štetnih događaja nastalih tijekom liječenja (engl. *treatment emergent adverse events*, TEAEs) koji se smatraju najvažnijim za razumijevanje sigurnosnog profila lijeka MYLOTARG, uključivali su hemoragije svih stupnjeva, VOD-ove svih stupnjeva i teške infekcije. Utvrđeno je da su svi ovi TEAEs nuspojave lijeka. Zbog ovog ograničenog prikupljanja podataka, laboratorijski podaci iz ispitivanja kombiniranog liječenja prikazani su u tablici 5. Podaci o nuspojavama lijeka iz ispitivanja monoterapije uz primjenu nefrakcioniranog režima

(ispitivanja 201/202/203) i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet prikazani su u tablici 6, dok su podaci iz ispitivanja monoterapije B1761031 uz primjenu frakcioniranog režima prikazani u dijelu u nastavku, kako bi se pružila cjelovita karakterizacija nuspojava lijeka.

U ispitivanju kombiniranog liječenja ALFA-0701 zabilježene su sljedeće klinički relevantne ozbiljne nuspojave lijeka: hepatotoksičnost, uključujući VOD/SOS (3,8 %), hemoragija (9,9 %), teška infekcija (41,2 %) i sindrom lize tumora (1,5 %). U ispitivanjima monoterapije (ispitivanja 201/202/203) klinički relevantne ozbiljne nuspojave lijeka uključivale su i reakcije povezane s infuzijom (2,5 %), trombocitopeniju (21,7 %) i neutropeniju (34,3 %). U ispitivanju monoterapije B1761031 klinički relevantne ozbiljne nuspojave lijeka uključivale su: infekciju (30,0 %), febrilnu neutropeniju (22,0 %), pireksiju (6,0 %), hemoragiju (4,0 %), trombocitopeniju (4,0 %), anemiju (2,0 %) i tahikardiju (2,0 %).

U ispitivanju kombiniranog liječenja najčešće nuspojave lijeka (> 30%) bile su hemoragija i infekcija. U ispitivanjima monoterapije (ispitivanja 201/202/203) najčešće nuspojave lijeka (> 30%) uključivale su pireksiju, mučninu, infekciju, zimicu, hemoragiju, povraćanje, trombocitopeniju, umor, glavobolju, stomatitis, proljev, bol u abdomenu i neutropeniju. U ispitivanju monoterapije B1761031 najčešće nuspojave lijeka (> 30 %) uključivale su: infekciju (50,0 %), febrilnu neutropeniju (40,0 %) i hemoragiju (32,0 %).

Najčešće ($\geq 1\%$) nuspojave lijeka koje su dovele do trajnog prekida u ispitivanju kombiniranog liječenja bile su trombocitopenija, VOD, hemoragija i infekcija. Najčešće ($\geq 1\%$) nuspojave lijeka koje su dovele do trajnog prekida u ispitivanjima monoterapije (ispitivanja 201/202/203) bile su infekcija, hemoragija, višeorgansko zatajenje i VOD. Nuspojave lijeka koje su dovele do trajnog prekida u ispitivanju monoterapije B1761031 bile su infekcija i pireksija.

Tablični popis nuspojava lijeka

Nuspojave lijeka su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti, definiranim prema sljedećoj podjeli: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave lijeka su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 5. Odabrane nuspojave lijeka u bolesnika koji su primali lijek MYLOTARG u ispitivanju kombiniranog liječenja (ALFA-0701)**

Klasifikacija organskih sustava <i>Učestalost</i> Preporučeni pojam	MYLOTARG + daunorubicin + citarabin (N=131)		daunorubicin + citarabin (N=137)	
	Svi stupnjevi %	Stupanj 3/4 %	Svi stupnjevi %	Stupanj 3/4 %
Infekcije i infestacije				
<i>Vrlo često</i>				
Infekcija ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Krvožilni poremećaji				
<i>Vrlo često</i>				
Hemoragija ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Poremećaji jetre i žuči				
<i>Često</i>				
Venookluzivna bolest jetre ^c	4,6	2,3	1,5	1,5
Pretrage ***				
<i>Vrlo često</i>				
Snižene vrijednosti hemoglobina	100	86,2	100	89,7
Smanjen broj trombocita	100	100	100	100
Smanjen broj leukocita	100	100	99,3	99,3
Smanjenje (apsolutnog) broja limfocita	98,5	90,7	97,8	89,6
Smanjen broj neutrofila	97,7	96,1	98,5	97,0
Hiperglikemija	92,0	19,2	91,1	17,8
Povišene razine aspartat aminotransferaze (AST)	89,2	14,0	73,9	9,0
Produljeno protrombinsko vrijeme	84,8	3,3	89,1	0
Produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme	80,0	6,4	57,5	5,5
Povišene razine alkalne fosfataze	79,7	13,3	68,9	5,3
Povišene razine alanin aminotransferaze (ALT)	78,3	10,9	81,3	15,7
Povišene razine bilirubina u krvi	51,6	7,1	50,8	3,8
Hiperuricemija	32,5	2,6	28,5	0

Kratice: N=broj bolesnika; PT preporučeni pojam

*Uključujući smrtni ishod.

** U ovom ispitivanju novodijagnosticiranog AML-a prikupljeni su samo odabrani sigurnosni podaci.

***Učestalost se temelji na laboratorijskim vrijednostima (stupnjevanje prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) verziji 4.03).

^a. Infekcija uključuje sepsu i bakterijemiju (53,4 %), gljivičnu infekciju (15,3 %), infekciju donjih dišnih puteva (5,3 %), bakterijsku infekciju (9,2 %), gastrointestinalnu infekciju (8,4 %), kožnu infekciju (2,3 %) i druge infekcije (28,4 %).

^b. Hemoragija uključuje hemoragiju u središnjem živčanom sustavu (3,1 %), hemoragiju u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava (33,6 %), hemoragiju u donjem dijelu gastrointestinalnog sustava (17,6 %), supkutanu hemoragiju (60,3 %), drugu hemoragiju (64,9 %) i epistaksu (62,6 %).

^c. Venookluzivna bolest jetre uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: venookluzivna bolest i venookluzivna bolest jetre*.

Tablica 6. Nuspojave lijeka u bolesnika koji su primali lijek MYLOTARG u ispitivanjima monoterapije* i nakon stavljanja lijeka u promet**

Klasifikacija organskih sustava <i>Učestalost</i> Preporučeni pojam	Svi stupnjevi %	Stupanj 3/4 %
Infekcije i infestacije		
<i>Vrlo često</i>		
Infekcija ^a	68,2	32,8
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
<i>Vrlo često</i>		
Febrilna neutropenija	19,1	11,6
Trombocitopenija ^b	48,4	48,0
Neutropenija ^c	30,3	29,2
Anemija ^d	27,1	24,2
Leukopenija ^c	26,7	26,7
<i>Često</i>		
Pancitopenija ^f	5,0	4,3
Limfopenija ^g	3,6	3,2
Poremećaji imunološkog sustava		
<i>Često</i>		
Reakcija povezana s infuzijom ^h	7,6	3,6
Poremećaji metabolizma i prehrane		
<i>Vrlo često</i>		
Hiperglikemija ⁱ	11,2	6,9
Smanjeni apetit	27,1	6,1
<i>Često</i>		
Sindrom lize tumora ^{**}	2,5	1,8
Poremećaji živčanog sustava		
<i>Vrlo često</i>		
Glavobolja	38,3	12,3
Srčani poremećaji		
<i>Vrlo često</i>		
Tahikardija ^j	13,0	4,3
Krvožilni poremećaji		
<i>Vrlo često</i>		
Hemoragija ^{*k}	67,1	23,8
Hipotenzija ^l	20,2	14,8
Hipertenzija ^m	17,3	10,5
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
<i>Vrlo često</i>		
Dispneja ⁿ	27,4	12,6
<i>Nepoznato</i>		
Intersticijska upala pluća [*]		
Poremećaji probavnog sustava		
<i>Vrlo često</i>		
Povraćanje	60,6	33,6
Proljev	33,9	14,8
Bol u abdomenu ^o	33,2	7,2
Mučnina	71,1	39,3
Stomatitis ^p	36,1	12,3
Zatvor	25,3	5,0
<i>Često</i>		
Ascites	2,9	0,4
Dispepsija	8,7	1,1
Upala jednjaka	1,8	0,7
<i>Nepoznato</i>		
Neutropenični kolitis [*]		
Poremećaji jetre i žuči		
<i>Vrlo često</i>		
Povišene razine transaminaza ^q	24,5	18,8
Hiperbilirubinemija ^r	13,0	10,5

Klasifikacija organskih sustava <i>Učestalost</i>	Svi stupnjevi %	Stupanj 3/4 %
Preporučeni pojam		
<i>Često</i>		
Venookluzivna bolest jetre ^{*s}	2,9	1,1
Hepatomegalija	2,5	0,7
Žutica	2,2	1,1
Abnormalna funkcija jetre ^t	2,5	1,4
Povišene razine gama-glutamil transferaze	1,8	0,7
<i>Manje često</i>		
Zatajenje funkcije jetre ^{*#}	0,4	0,4
Budd-Chiarijev sindrom [#]	0,4	0,4
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
<i>Vrlo često</i>		
Osip ^u	19,9	5,8
<i>Često</i>		
Eritem ^v	9,4	2,2
Pruritus	5,4	0,4
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
<i>Nepoznato</i>		
Hemoragijski cistitis [*]		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
<i>Vrlo često</i>		
Pireksija ^w	82,7	52,3
Edem ^x	21,3	3,2
Umor ^y	41,2	11,2
Zimica	67,9	17,3
<i>Često</i>		
Višeorgansko zatajenje [*]	2,2	1,8
Pretrage		
<i>Vrlo često</i>		
Povišene razine laktat dehidrogenaze u krvi	16,6	7,2
<i>Često</i>		
Povišene razine alkalne fosfataze u krvi	8,7	6,1

*Uključujući smrtni ishod.

**Uključujući smrtonosne nuspojave lijeka nakon stavljanja lijeka u promet.

***MYLOTARG u liječenju recidivnog AML-a (9 mg/m²) (ispitivanja 201/202/203).

[#]Pojedinačni slučajevi.

Kratice: PT=preporučeni pojam.

- Infekcija uključuje sepsu i bakterijemiju (25,6 %), gljivičnu infekciju (10,5 %), infekciju donjih dišnih puteva (13,0 %), infekciju gornjih dišnih puteva (4,3 %), bakterijsku infekciju (3,6 %), virusnu infekciju (24,2 %), gastrointestinalnu infekciju (3,3 %), kožnu infekciju (7,9 %) i druge infekcije (19,5 %). Nakon stavljanja lijeka u promet bile su prijavljene i gljivične plućne infekcije (kategorija učestalosti nepoznata) koje uključuju plućnu mikozu i pneumoniju uzrokovanu *Pneumocystis jirovecii*^{*} te bakterijske infekcije uključujući infekciju uzrokovanu bakterijom *Stenotrophomonas*.
- Trombocitopenija uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: smanjen broj trombocita i trombocitopenija^{*}.
- Neutropenija uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: neutropenija, granulocitopenija i smanjen broj neutrofila.
- Anemija uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: anemija i snižene vrijednosti hemoglobina.
- Leukopenija uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: leukopenija i smanjen broj leukocita.
- Pancitopenija uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: pancitopenija i zatajenje funkcije koštane srži.
- Limfopenija uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: limfopenija i smanjen broj limfocita.
- Reakcija povezana s infuzijom uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: reakcija povezana s infuzijom, urtikarija, preosjetljivost, bronhospazam, preosjetljivost na lijekove i urtikarija na mjestu primjene injekcije[#].
- Hiperglikemija uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: hiperglikemija i povećana razina glukoze u krvi[#].
- Tahikardija uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: tahikardija, sinusna tahikardija, povećana frekvencija srca[#] i supraventrikularna tahikardija[#].
- Hemoragije uključuju hemoragiju središnjeg živčanog sustava (5,1 %), gornju gastrointestinalnu hemoragiju (21,3 %), donju gastrointestinalnu hemoragiju (15,2 %), supkutanu hemoragiju (28,5 %), drugu hemoragiju (32,9 %) i epistaksu (28,5 %).
- Hipotenzija uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: hipotenzija i sniženi krvni tlak.

- m. Hipertenzija uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: hipertenzija i povišeni krvni tlak.
- n. Dispneja uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: dispneja i dispneja pri naporu.
- o. Bol u abdomenu uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u abdomenu i osjetljivost abdomena.
- p. Stomatitis uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: upala sluznice, orofaringealna bol, stomatitis, ulceracije usta, bol u ustima, stvaranje mjehurića na sluznici usta, aftozni stomatitis, ulceracije jezika, glosodinija, eritem sluznice usta, glositis[#] i stvaranje mjehurića na orofarinksu[#].
- q. Povećane razine transaminaza uključuju sljedeće zabilježene preporučene pojmove: povećane razine transaminaza, hepatocelularno oštećenje, povećane razine alanin aminotransferaze, povećane razine aspartat aminotransferaze i povećane razine jetrenih enzima.
- r. Hiperbilirubinemija uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: povećane razine bilirubina u krvi i hiperbilirubinemija.
- s. Venookluzivna bolest jetre uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: venookluzivna bolest i venookluzivna bolest jetre[#].
- t. Abnormalna funkcija jetre uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: abnormalna vrijednost testa jetrene funkcije i abnormalna funkcija jetre.
- u. Osip uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: osip, dermatitis[#], alergijski dermatitis[#], bulozni dermatitis, kontaktni dermatitis, ekfolijativni dermatitis[#], medikamentni osip, alergijski pruritus[#] i eritematozni osip[#], makularni osip[#], makulopapularni osip, papularni osip, pruritični osip, vezikularni osip[#].
- v. Eritem uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: eritem na mjestu katetera, eritem i eritem na mjestu primjene infuzije[#].
- w. Pireksija uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: pireksija, povišena tjelesna temperatura i hipertermija.
- x. Edem uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: edem, edem lica, periferni edem, oticanje lica, generalizirani edem i periorbitalni edem.
- y. Umor uključuje sljedeće zabilježene preporučene pojmove: umor, astenija, letargija i malaksalost.

Opis odabranih nuspojava

Hepatotoksičnost, uključujući jetreni VOD/SOS

Tijekom ispitivanja kombiniranog liječenja prikupljeni su podaci o VOD-u i laboratorijskim abnormalnostima povezanim s funkcijom jetre. Dodatna karakterizacija nuspojava hepatotoksičnosti dobivena je u ispitivanjima monoterapije.

Tijekom ispitivanja kombiniranog liječenja (N=131) VOD je bio zabilježen u 6 (4,6 %) bolesnika tijekom ili nakon liječenja, dok su 2 (1,5 %) od tih reakcija bile sa smrtnim ishodom (vidjeti tablicu 5). Pet (3,8 %) od tih reakcija VOD-a pojavilo se u roku od 28 dana od bilo koje doze gemtuzumab ozogamicina. Jedan događaj VOD-a pojavio se nakon više od 28 dana od zadnje doze gemtuzumab ozogamicina, dok se 1 od tih događaja pojavio nekoliko dana nakon početka režima kondicioniranja za HSCT. Medijan vremena od zadnje doze gemtuzumab ozogamicina do pojave VOD-a iznosio je 9 dana (raspon: 2-298 dana). VOD je isto tako bio zabilježen u 2 bolesnika koji su primali lijek MYLOTARG u sklopu terapije u razdoblju praćenja nakon recidiva AML-a poslije liječenja kemoterapijom u kontrolnoj skupini ispitivanja kombiniranog liječenja. Oba navedena bolesnika razvila su VOD više od 28 dana nakon zadnje doze gemtuzumab ozogamicina. Jedan od tih bolesnika razvio je VOD 25 dana nakon naknadnog HSCT-a.

U ispitivanju monoterapije B1761031 nije prijavljen nijedan događaj VOD-a u nijednog od bolesnika. Međutim, 1 (2,0 %) bolesnik je imao smrtonosni sindrom povećane propusnosti kapilara sa simptomima koji su odgovarali VOD-u (ascites i hiperbilirubinemija). Događaji hepatotoksičnosti stupnja 3 uključivali su povećane razine gama-glutamilttransferaze (4,0%), povećane razine alanin aminotransferaze (2,0 %), povećane razine aspartat aminotransferaze (2,0 %), hipoalbuminemiju (2,0 %) i povećane razine transaminaza (2,0 %). Nijedan bolesnik nije imao hepatotoksičnost stupnja 4 ili 5.

Na temelju analize potencijalnih čimbenika rizika u odraslih bolesnika koji su primali nefrankcionirani režim lijeka MYLOTARG kao monoterapiju, u bolesnika koji su podvrgnuti HSCT-u prije izlaganja gemtuzumab ozogamicinu bila je 2,6 puta veća vjerojatnost (95 % interval pouzdanosti [engl. *confidence interval*, CI]: 1,448; 4,769) da će razviti VOD u usporedbi s bolesnicima bez HSCT-a prije liječenja gemtuzumab ozogamicinom; za bolesnike koji su podvrgnuti HSCT-u nakon liječenja gemtuzumab ozogamicinom bila je 2,9 puta veća vjerojatnost (95 % CI: 1,502; 5,636) da će razviti VOD u usporedbi s bolesnicima bez HSCT-a nakon liječenja gemtuzumab ozogamicinom; dok je u bolesnika koji su imali umjereno/teško oštećenje funkcije jetre prije početka terapije postojala 8,7 puta

veća vjerojatnost (95 % CI: 1,879; 39,862) da će razviti VOD u usporedbi s bolesnicima bez umjerenog/teškog oštećenja funkcije jetre prije početka terapije.

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave hepatotoksičnosti, kao što je preporučeno u dijelu 4.4. Zbrinjavanje znakova ili simptoma jetrene toksičnosti može zahtijevati privremeni prekid doziranja ili trajni prekid liječenja lijekom MYLOTARG (vidjeti dio 4.2).

Mijelosupresija

U ispitivanju kombiniranog liječenja provedenog na bolesnicima s prethodno neliječenim *de novo* AML-om, koji su liječeni podijeljenim dozama gemtuzumab ozogamicina u kombinaciji s kemoterapijom, smanjenja stupnja 3/4 u broju leukocita zabilježena su kod 131 (100 %), u broju neutrofila kod 124 (96,1 %) te u broju trombocita kod 131 (100 %) bolesnika.

Tijekom faze uvodnog liječenja u 109 (83,2 %) i 99 (75,6 %) bolesnika zabilježen je povratak broja trombocita na 50 000/mm³, odnosno 100 000/mm³. Medijani vremena do povrata broja trombocita na 50 000/mm³ i 100 000/mm³ iznosili su 34, odnosno 35 dana. Tijekom 1. faze konsolidacije u 92 (94,8 %) i 71 (73,2 %) bolesnika zabilježen je povratak broja trombocita na 50 000/mm³, odnosno 100 000/mm³. Medijani vremena do povrata broja trombocita na 50 000/mm³ i 100 000/mm³ iznosili su 32, odnosno 35 dana. Tijekom 2. faze konsolidacije u 80 (97,6 %) i 70 (85,4 %) bolesnika zabilježen je povratak broja trombocita na 50 000/mm³, odnosno 100 000/mm³. Medijani vremena do povrata broja trombocita na 50 000/mm³ i 100 000/mm³ iznosili su 36,5, odnosno 43 dana.

Trombocitopenija s brojem trombocita od < 50 000/mm³ koja je potrajala 45 dana nakon početka terapije za bolesnike koji su reagirali na terapiju (potpuna remisija i nepotpuni oporavak broja trombocita [CRp]) pojavila se u 22 (20,4 %) bolesnika. Broj bolesnika s perzistirajućom trombocitopenijom ostao je sličan tijekom različitih ciklusa liječenja (8 [7,4 %] bolesnika u fazi uvodnog liječenja i 8 [8,5 %] bolesnika u 1. fazi konsolidacije te 10 [13,2 %] bolesnika u 2. fazi konsolidacije).

Tijekom faze uvodnog liječenja u 121 (92,4 %) i 118 (90,1 %) bolesnika zabilježen je povratak broja neutrofila na apsolutni broj neutrofila od 500/mm³, odnosno 1000/mm³. Medijan vremena do povrata broja neutrofila na apsolutni broj neutrofila od 500/mm³ i 1000/mm³ iznosio je 25 dana. Tijekom 1. faze konsolidacijske terapije u 94 (96,9 %) bolesnika broj neutrofila vratio se na 500/mm³, a u 91 (94 %) bolesnika vratio se na 1000/mm³. Medijani vremena do povrata broja neutrofila na apsolutni broj neutrofila od 500/mm³ i 1000/mm³ iznosili su 21, odnosno 25 dana. Tijekom 2. faze konsolidacijske terapije u 80 (97,6 %) bolesnika broj neutrofila se vratio na 500/mm³, a u 79 (96,3 %) bolesnika vratio se na 1000/mm³. Medijani vremena do povrata broja neutrofila na apsolutni broj neutrofila od 500/mm³ i 1000/mm³ iznosili su 22, odnosno 27 dana.

U ispitivanju kombiniranog liječenja od svih bolesnika s *de novo* AML-om, koji su liječeni podijeljenim dozama gemtuzumab ozogamicina u kombinaciji s kemoterapijom (N=131), 102 (77,9 %) je oboljelo od teških (stupanj ≥ 3) infekcija svih uzroka. Smrt povezana s liječenjem, koja je nastupila zbog septičkog šoka, zabilježena je u 1 (0,8 %) bolesnika. Smrtonosna teška infekcija zabilježena je u 2 (1,53 %) bolesnika u skupini koja je primala MYLOTARG i u 4 (2,92 %) bolesnika u kontrolnoj skupini.

U ispitivanju kombiniranog liječenja (N=131) reakcije krvarenja/hemoragije svih stupnjeva i stupnja 3/4 zabilježene su u 118 (90,1 %) odnosno 27 (20,6 %) bolesnika. Najčešće reakcije krvarenja/hemoragije stupnja 3 bile su hematoemeza (3,1%), hemoptiza (3,1 %) i hematurija (2,3 %). Reakcije krvarenja/hemoragije stupnja 4 zabilježene su u 4 (3,1 %) bolesnika (gastrointestinalna hemoragija, hemoragija i plućna alveolarna hemoragija [2 bolesnika]). Smrtonosne reakcije krvarenja/hemoragije zabilježene su u 3 (2,3 %) bolesnika (cerebralni hematoma, intrakranijalni hematoma i subduralni hematoma).

U ispitivanju monoterapije B1761031 (N=50) prijavljene su infekcije stupnja 3/4 u 10 (20 %) bolesnika. Najčešće (≥ 5,0 %) prijavljivane infekcije stupnja 3/4 bile su sepsa i upala pluća

te je svaka od njih bila prijavljena u 3 (6,0 %) bolesnika. Šest (6) (12,0 %) bolesnika je imalo infekciju stupnja 5 (sepsa u 4 [8,0 %] bolesnika, atipična upala pluća i upala pluća uzrokovana bolešću COVID-19 od kojih se svaka pojavila u 1 [2,0 %] bolesnika). Događaji krvarenja/hemoragije svih stupnjeva prijavljeni su u 16 (32,0 %) bolesnika. Hemoragijski događaji stupnja 3/4 pojavili su se u 2 (4,0 %) bolesnika (želučana hemoragija stupnja 3 i traumatska intrakranijalna hemoragija stupnja 4, od kojih se svaka pojavila u 1 bolesnika). Nije prijavljen nijedan smrtonosni događaj krvarenja/hemoragije.

Liječenje bolesnika s teškom infekcijom, krvarenjem/hemoragijom ili drugim učincima mijelosupresije, uključujući tešku neutropeniju ili perzistirajuću trombocitopeniju, može zahtijevati odgađanje doziranja ili trajni prekid liječenja lijekom MYLOTARG (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Imunogenost

Kao što je slučaj sa svim terapijskim proteinima, postoji potencijal za imunogenost.

Protutijelo na lijek (engl. *antidrug antibody*, ADA) MYLOTARG procjenjivalo se primjenom metode elektrokemiluminescencije. U bolesnika u kojih su testovi ADA-e bili pozitivni u uzorcima, razvijen je test na bazi stanice radi mjerenja neutralizirajućih protutijela (engl. *neutralizing antibody*, NAb) na lijek MYLOTARG.

Tijekom ispitivanja monoterapije B1761031 u 50 liječenih odraslih bolesnika s recidivnim ili refraktornim CD33 pozitivnim AML-om, incidencija ADA-e i NAb-a bila je 12,0 % (6/50) odnosno 2,0 % (1/50). Prisutnost ADA-e nije imala statistički značajne ili klinički relevantne učinke na farmakokinetiku ukupnih hP67.6 protutijela ili konjugiranog kalikeamicina. Nijedan od bolesnika nije imao anafilaksiju, preosjetljivost ili druge kliničke sekvele povezane s ADA-om. Nema dokaza da je prisutnost ADA-e bila izravno povezana s bilo kojim od potencijalnih sigurnosnih problema.

U dijelu ispitivanja MyeChild 01 namijenjenom određivanju doze, koje je provedeno u 54 liječena pedijatrijska bolesnika u dobi ≥ 12 mjeseci s novodijagnosticiranim AML-om, ukupna incidencija ADA-e u kohortama iznosila je 2% (1/49). Nisu bili prijavljeni štetni događaji od posebnog interesa povezani s infuzijom u bolesnika pozitivnih na ADA-u.

Otkrivanje ADA-e uvelike ovisi o osjetljivosti i specifičnosti testa. Na incidenciju pozitivnosti na antitijela u testu može utjecati nekoliko čimbenika, uključujući metodologiju testa, koncentracije cirkulirajućeg gemtuzumab ozogamicina, rukovanje uzorkom, izbor vremena kada će se uzorak prikupiti, terapije koje se istodobno primjenjuju i podležeću bolest. Zbog ovih razloga usporedba incidencije pojave antitijela na gemtuzumab ozogamicin s incidencijom pojave antitijela na druge lijekove može navesti na krivi zaključak.

Pedijatrijska populacija

Prethodno neliječeni AML

Sigurnost i djelotvornost lijeka MYLOTARG u djece i adolescenata mlađih od 15 godina s prethodno neliječenim AML-om nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.2).

U dovršenom randomiziranom pedijatrijskom ispitivanju faze 3 AAML0531 (vidjeti dio 5.1) provedenom za gemtuzumab ozogamicin kombiniran s intenzivnom prvom linijom terapije u 1063 novodijagnosticirane djece (93,7 % bolesnika u dobi od < 18 godina) i mlađih odraslih (6,3 % bolesnika) s *de novo* AML-om u dobi od 0 do 29 godina, sigurnosni profil bio je sličan onome zabilježenom tijekom drugih ispitivanja gemtuzumab ozogamicina kombiniranog s intenzivnom kemoterapijom u odraslih bolesnika s *de novo* AML-om. Međutim, optimalna doza gemtuzumab ozogamicina za pedijatrijske bolesnike nije bila određena jer se u ispitivanju AAML0531 tijekom drugog razdoblja intenzifikacije nakon druge doze gemtuzumab ozogamicina većem dijelu bolesnika u skupini koja je primala gemtuzumab ozogamicin produljilo vrijeme oporavka broja neutrofila (> 59

dana), u usporedbi sa skupinom koja je primala usporedni lijek (21,0 % naspram 11,5 %), te je više bolesnika umrlo tijekom remisije (5,5 % naspram 2,8 %).

U dijelu pedijatrijskog ispitivanja MyeChild 01 namijenjenom određivanju doze (vidjeti dio 5.1) provedenom za gemtuzumab ozogamicin u kombinaciji s uvodnom terapijom (citarabin plus mitoksantron ili liposomalni daunorubicin) u 54 djece u dobi ≥ 12 mjeseci s novodijagnosticiranim AML-om, sigurnosni profil bio je sličan onome zabilježenom tijekom drugih ispitivanja gemtuzumab ozogamicina kombiniranog s intenzivnom kemoterapijom u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s *de novo* AML-om. Stopa infekcije za sve stupnjeve iznosila je 57,4 %. Najčešće prijavljivane nuspojave ≥ 3 . stupnja za sve kohorte bile su: febrilna neutropenija (92,6 %), trombocitopenija (90,7 %), neutropenija (87,0 %) i anemija (83,3 %). Najčešće prijavljivane ozbiljne nuspojave za sve kohorte bile su febrilna neutropenija (29,6 %) i infekcija (14,8 %). Ozbiljnu febrilnu neutropeniju dobilo je 13,3 %, 15,0 % i 57,9 % bolesnika u kohortama 1, 2 odnosno 3. Do 45. dana nakon 1. ili 2. ciklusa 27,8 % bolesnika nije imalo povrat broja neutrofila na $1000/\text{mm}^3$ te 11,1 % bolesnika nije imalo povrat broja trombocita neovisnog o transfuziji na $80\,000/\text{mm}^3$ zbog zabilježene aplazije/hipoplazije koštane srži. VOD se pojavio tijekom razdoblja nakon transplantacije u 13 % bolesnika. VOD sa smrtnim ishodom zabilježen je u 1,9 % bolesnika.

Recidivni ili refraktorni AML

Sigurnost i djelotvornost lijeka MYLOTARG u pedijatrijskih bolesnika s recidivnim ili refraktornim AML-om nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 4.1 i 4.2).

Rezultati sigurnosti primjene zabilježeni u sistematskom pregledu literature ispitivanja koja su procjenjivala lijek MYLOTARG u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.1) prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Rezultati sigurnosti primjene iz sistematskog pregleda literature u pedijatrijskih bolesnika s recidivnim ili refraktornim AML-om koji su primali lijek MYLOTARG

bolesnika s recidiviranim ili refraktornim AMLE-om koji su primili lijek MYLOTARG

	Monoterapija						Kombinacija ^a					
	Frakcionirani ^b MYLOTARG			Nefrakcionirani ^b MYLOTARG			Frakcionirani ^b MYLOTARG			Nefrakcionirani ^b MYLOTARG		
	Broj ispitivanja	Broj po ispitivanju (raspon)	Stopa ^c (%)	Broj ispitivanja	Broj po ispitivanju (raspon)	Stopa (%)	Broj ispitivanja	Broj po ispitivanju (raspon)	Stopa (%)	Broj ispitivanja	Broj po ispitivanju (raspon)	Stopa (%)
VOD	1	6	0	10	5; 30	6,8	2	3; 17	0	5	5; 84	4,4
VOD nakon HSCT a	Nije prijavljeno			5	4; 14	19,1	2	3; 8	0	2	12; 28	14,7
Smrt^d	1	6	0	4	6; 29	10,8	Nije prijavljeno			3	5; 45	6,5
Infekcija	5 ispitivanja; broj po ispitivanju (raspon) 12 – 30; 28,4 %						4 ispitivanja; broj po ispitivanju (raspon) 12 – 84; 42,2 %					
Mijelosupresija^e	U svim ispitivanjima je u gotovo svih bolesnika (> 90 %) nastupila mijelosupresija											
a: Kada se lijek MYLOTARG davao u kombinaciji, citarabin je bio dio kombinacije koja se ispitivala u 8 od 9 ispitivanja.												
b: Frakcionirano doziranje odnosi se na dozu lijeka MYLOTARG od 3 mg/m ² 1., 4. i 7. dan. Nefrakcionirano doziranje odnosi se na lijek MYLOTARG (ukupna doza kreće se u rasponu od 1,8 mg/m ² do 9 mg/m ²) 2 puta tijekom ciklusa s razmakom od najmanje 14 dana.												
c: Stope u svim ispitivanjima procijenjene su primjenom inverzne varijance ponderiranjem s fiksnim učincima. Udjeli su bili transformirani primjenom Freeman-Tukeyjeve duple transformacije arkus sinusa prije kombiniranja ispitivanja i procijenjena kombinirana stopa bila je povratno transformirana primjenom harmonijske srednje vrijednosti veličina ispitivanih uzoraka.												
d: U roku od 30 dana od zadnje doze lijeka MYLOTARG.												
e: Gdje je analiziran, medijan povrata (definiran kao 20 x 10 ⁹ /l ili 50 x 10 ⁹ /l za trombocite i 0,5 x 10 ⁹ /l za neutrofile) kretao se u rasponu od 42 do 48 dana za trombocite i od 30 do 37 dana za neutrofile.												

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja s lijekom MYLOTARG iz kliničkog iskustva. Pojedinačne doze veće od 9 mg/m² u odraslih osoba nisu ispitane. Liječenje predoziranja lijekom MYLOTARG se treba sastojati od općih potpornih mjera.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska antitijela i konjugati antitijela i lijeka, druga monoklonska antitijela i konjugati antitijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX02

Mehanizam djelovanja

Gemtuzumab ozogamicin je konjugat antitijela i lijeka usmjeren na CD33. Gemtuzumab je humanizirani imunoglobulin razreda G podtipa 4 (IgG4), antitijelo koje posebno prepoznaje ljudski CD33. Antitijelo iz konjugata veže se specifično na antigen CD33, o sialinskoj kiselini ovisan adhezijski protein koji se nalazi na površini blasta mijeloične leukemije i nezrelih normalnih stanica mijelomonocitne loze, ali ne na normalnim hematopoetskim matičnim stanicama. Mala molekula N-acetil-gama-kalikeamicin citotoksičan je polusintetski prirodan produkt. N-acetil-gama-kalikeamicin je kovalentno vezan na antitijelo preko poveznice AcBut (4-(4-acetilfenoksi) butanoatna kiselina). Neklinički podaci ukazuju da gemtuzumab ozogamicin ima protutumorsku aktivnost zahvaljujući vezivanju ADC-a na tumorske stanice s ekspresijom CD33, nakon čega slijedi unošenje kompleksa ADC-CD33 i unutarstanično otpuštanje N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazida putem hidrolitičkog razdvajanja poveznice. Aktiviranje N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazida uzrokuje lomove dvolančane DNK te potom inducira zastoj staničnog ciklusa i apoptotsku smrt stanice.

Smatra se da je saturacija visokog postotka antigenih mjesta CD33 potrebna za maksimalnu dostavu kalikeamicina do stanica leukemijskih blasta. Nekoliko ispitivanja jednog lijeka mjerila su (CD33) saturaciju nakon doze lijeka MYLOTARG u bolesnika s recidivnim ili refraktornim AML-om. U svim je ispitivanjima gotovo maksimalna periferna saturacija CD33 primijećena nakon doze lijeka MYLOTARG pri svim razinama doza od 2 mg/m² i više, što ukazuje na to da je niska doza gemtuzumab ozogamicina dovoljna za vezivanje na sva dostupna mjesta CD33.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje ALFA-0701 prethodno neliječenih bolesnika s de novo AML-om

Djelotvornost i sigurnost lijeka MYLOTARG procijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 koje je uspoređivalo dodavanje lijeka MYLOTARG standardnom kemoterapijskom indukcijskom režimu daunorubicina i citarabina (DA) naspram samog DA. Bolesnici podobni za uključivanje u ispitivanje bili su u dobi između 50 i 70 godina i imali prethodno neliječen *de novo* AML (ispitivanje ALFA-0701). Bolesnici s akutnom promijelocitnom leukemijom (APL, AML3) i bolesnici sa AML-om nastalim iz mijelodisplastičnog sindroma (MDS) ili sekundarnim AML-om bili su isključeni iz ispitivanja.

Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS). Sekundarne mjere ishoda uključivale su stope potpune remisije i potpune remisije s nepotpunim oporavkom trombocita, preživljenje bez recidiva, ukupno preživljenje i sigurnost kombinacije DA s lijekom MYLOTARG ili bez njega.

Ukupno je 271 bolesnik bio randomiziran u ovom ispitivanju, a od njih je kao uvodno liječenje 135 bolesnika primalo 3+7 DA plus podijeljene doze lijeka MYLOTARG od 3 mg/m² × 3, a 136 bolesnika samo 3+7 DA (vidjeti dio 4.2). Dopušten je drugi ciklus uvodnog liječenja s DA, ali bez lijeka MYLOTARG, bez obzira na randomizacijsku skupinu. Bolesnici iz bilo koje skupine koji nisu

primili drugi ciklus uvodne terapije i nisu postigli potpunu remisiju nakon uvodnog liječenja, mogli su primiti ciklus terapije spasa (engl. *salvage course*) bolesnika koji se sastojao od idarubicina, AraC-a i čimbenika stimulacije kolonija granulocita.

Bolesnici s potpunom remisijom ili potpunom remisijom s nepotpunim oporavkom trombocita primili su terapiju konsolidacije s 2 ciklusa liječenja uključujući DNR i AraC s lijekom MYLOTARG ili bez njega, prema njihovoj početnoj randomizaciji. Bolesnici koji su postigli remisiju bili su isto tako podobni za alogenu transplantaciju. Između zadnje doze lijeka MYLOTARG i transplantacije bio je preporučen razmak od najmanje 2 mjeseca.

Sveukupno, medijan dobi bolesnika bio je 62 godine (u rasponu od 50 do 70 godina) te je većina bolesnika (87,8 %) imala funkcionalni status prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*, ECOG PS) od 0 do 1 prije početka terapije. Početne karakteristike između liječenih skupina bile su uravnotežene, s iznimkom spola budući da je u skupinu koja je primala lijek MYLOTARG bio uključen veći postotak muškaraca (54,8 %) nego u skupinu koja je primala samo DA (44,1 %). Sveukupno, u 59,0 %, odnosno 65,3 % bolesnika dokumentirana je bolest povoljnog/srednjeg rizika prema klasifikaciji rizika Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (engl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) i Europske mreže za leukemiju (engl. *European Leukaemia Net*, ELN) iz 2010. godine. Ekspresija CD33 na blastima AML-a procijenjena pomoću protočne citometrije te usklađena s rezultatima lokalnih laboratorija utvrđena je u ukupno 194/271 (71,6 %) bolesnika. Nekoliko bolesnika (13,7 %) imalo je slabu ekspresiju CD33 (manje od 30 % blasta).

Ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj dokazivanja da lijek MYLOTARG dodan u podijeljenim dozama ($3 \text{ mg/m}^2 \times 3$ doze) standardnoj indukcijskoj kemoterapiji za bolesnike s prethodno neliječenim *de novo* AML-om dovodi do statistički značajnog i klinički važnog poboljšanja u preživljenju bez događaja. Medijan preživljenja bez događaja bio je 17,3 mjeseca (95 % CI: 13,4; 30,0) u skupini koja je primala lijek MYLOTARG naspram 9,5 mjeseci (95 % CI: 8,1; 12,0) u skupini koja je primala samo DA; omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) 0,562 (95 % CI: 0,415; 0,762); za dvostrani long rank test $p=0,0002$. Podaci o djelotvornosti dobiveni tijekom ispitivanja ALFA-0701 sažeti su u tablici 8, a Kaplan-Meierova krivulja za preživljenje bez događaja prikazana je na slici 1.

Tablica 8. Rezultati djelotvornosti dobiveni tijekom ispitivanja ALFA-0701 (mITT populacija)

	MYLOTARG + daunorubicin + citarabin	daunorubicin + citarabin
Preživljenje bez događaja (prema ispituvaču)	N = 135	N = 136
Broj događaja, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Medijan preživljenja bez događaja u mjesecima [95 % CI] ^a	17,3 [13,4; 30,0]	9,5 [8,1; 12,0]
Vjerojatnost dvogodišnjeg preživljenja bez događaja [95 % CI] ^b	42,1 [32,9; 51,0]	18,2 [11,1; 26,7]
Vjerojatnost trogodišnjeg preživljenja bez događaja [95 % CI] ^b	39,8 [30,2; 49,3]	13,6 [5,8; 24,8]
Omjer hazarda [95 % CI] ^c	0,562 [0,415; 0,762]	
p-vrijednost ^d	0,0002	
Preživljenje bez recidiva (prema ispituvaču)	N = 110	N = 100
Broj događaja, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Medijan preživljenja bez recidiva u mjesecima [95 % CI] ^a	28,0 [16,3; nije procjenjivo]	11,4 [10,0; 14,4]
Omjer hazarda [95 % CI] ^c	0,526 [0,362; 0,764]	
p-vrijednost ^d	0,0006	
Ukupno preživljenje	N = 135	N = 136

Broj smrtnih slučajeva, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Medijan ukupnog preživljenja u mjesecima [95 % CI] ^a	27,5 [21,4; 45,6]	21,8 [15,5; 27,4]
Omjer hazarda [95 % CI] ^c	0,807 [0,596; 1,093]	
p-vrijednost ^d	0,1646	
Stopa odgovora (prema ispituvaču)	N = 135	N = 136
Ukupan odgovor % [95 % CI] ^e	81,5 [73,89; 87,64]	73,5 [65,28; 80,72]
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Razlika u riziku [95 % CI] ^f	7,95 [-3,79; 19,85]	
p-vrijednost ^g	0,1457	

Na temelju osnovne definicije vjerojatnosti preživljenja bez događaja: datumi događaja (neuspjeh uvodnog liječenja, recidiv ili smrt) određeni su prema procjeni ispituvača.

Modificirana populacija planirana za liječenje (engl. *modified intent to treat*, mITT) uključivala je sve bolesnike koji su bili randomizirani, osim u slučaju povlačenja pristanka prije početka liječenja, te su bili analizirani prema skupini u koju su početno randomizirani.

Kratice: CR=potpuna remisija; CRp=potpuna remisija s nepotpunim oporavkom broja trombocita; CI=raspon pouzdanosti; EFS=preživljenje bez događaja; mITT=modificirana populacija planirana za liječenje; n=broj; N=broj; NP= nije procjenjivo; OS=ukupno preživljenje (engl. *overall survival*); RFS=preživljenje bez recidiva.

^a. Medijan je procijenjen Kaplan-Meierovom metodom; CI je temeljen na Brookmeyer-Crowleyjevoj metodi s log-log transformacijom.

^b. Procijenjeno iz Kaplan-Meierove krivulje. Vjerojatnost (%) je izračunata prema produkt-limit metodi; CI je izračunat prema log-log transformaciji vjerojatnosti preživljenja primjenom normalne aproksimacije i Greenwoodove formule.

^c. Na temelju Coxovog modela proporcionalnih hazarda naspram daunorubicina + citarabin.

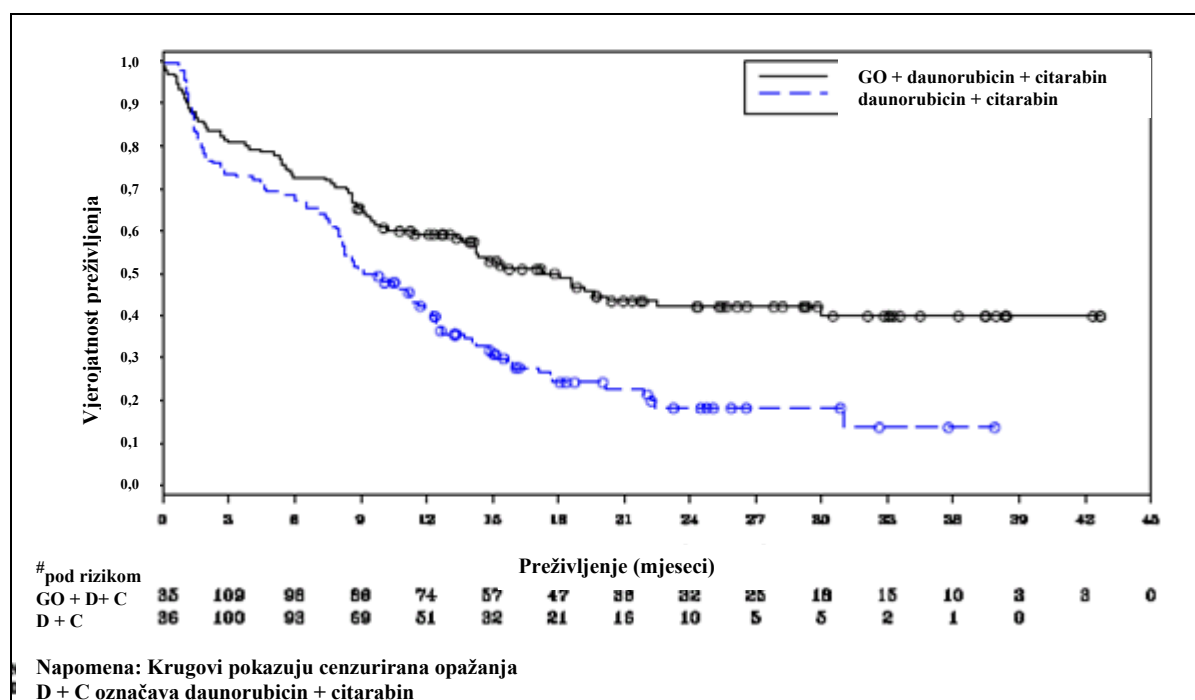
^d. p-vrijednost dvostranog log-rank testa.

^e. Odgovor definiran kao CR+CRp.

^f. Ukupna razlika u odgovoru; CI temeljen na Santnerovoj i Snellovoj metodi.

^g. Na temelju Fisherovog egzaktnog testa.

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez događaja prema procjeni ispituvača, ispitivanje ALFA-0701 (mITT populacija)



Kratice: C=citarabin; D=daunorubicin; GO=gemtuzumab ozogamicin; mITT=modificirana populacija planirana za liječenje.

Primjena u slučaju AML-a s nepovoljnom citogenetikom

U analizama podskupina u ispitivanju ALFA-0701 dodavanje lijeka MYLOTARG standardnoj kombiniranoj kemoterapiji nije poboljšalo preživljenje bez događaja u podskupini bolesnika s nepovoljnom citogenetikom (HR 1,11; 95 % CI: 0,63; 1,95). Preživljenje bez događaja i ukupno

preživljenje, analizirano prema citogenetskoj klasifikaciji rizika i citogenetskoj/molekularnoj klasifikaciji rizika, prikazani su ispod u tablici 9 i tablici 10.

Tablica 9. Preživljenje bez događaja prema procjeni ispitivača na temelju klasifikacije rizika kod AML-a iz ispitivanja ALFA-0701 (mITT populacija)

	MYLOTARG + daunorubicin + citarabin	daunorubicin + citarabin
Citogenetika (povoljna/intermedijarnog rizika), N	94	95
Broj događaja, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Medijan preživljenja bez događaja u mjesecima [95 % CI] ^a	22,5 [15,5; NP]	11,6 [8,3; 13,7]
Omjer hazarda [95 % CI] ^b	0,460 [0,313; 0,676]	
p-vrijednost ^c	< 0,0001	
Citogenetika (nepovoljna), N	27	30
Broj događaja, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Medijan preživljenja bez događaja u mjesecima [95 % CI] ^a	4,5 [1,1; 7,4]	2,8 [1,6; 8,7]
Omjer hazarda [95 % CI] ^b	1,111 [0,633; 1,949]	
p-vrijednost ^c	0,7151	
ELN (povoljno/intermedijarni rizik), N	86	91
Broj događaja, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Medijan preživljenja bez događaja u mjesecima [95 % CI] ^a	22,5 [15,5; NP]	12,2 [8,5; 14,3]
Omjer hazarda [95 % CI] ^b	0,485 [0,325; 0,724]	
p-vrijednost ^c	0,0003	
ELN (slabo/loše), N	37	36
Broj događaja, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Medijan preživljenja bez događaja u mjesecima [95 % CI] ^a	7,4 [3,7; 14,3]	4,0 [1,7; 8,6]
Omjer hazarda [95 % CI] ^b	0,720 [0,430; 1,205]	
p-vrijednost ^c	0,2091	

Ispitivanje ALFA-0701 nije namijenjeno prospektivnoj procjeni koristi lijeka MYLOTARG u podskupinama; analiza je predstavljena samo u deskriptivne svrhe.

Na temelju osnovne definicije vjerojatnosti preživljenja bez događaja: datumi događaja (neuspjeh uvodnog liječenja, recidiv ili smrt) određeni su prema procjeni ispitivača.

Modificirana populacija planirana za liječenje (mITT) uključivala je sve bolesnike koji su bili randomizirani, osim u slučaju povlačenja pristanka prije početka liječenja, te su bili analizirani prema skupini s početnom randomizacijom. Kratica: AML=akutna mijeloična leukemija; CI=raspon pouzdanosti; EFS=preživljenje bez događaja; ELN=Europska mreža za leukemiju (engl. *European Leukaemia Net*); mITT=modificirana populacija planirana za liječenje; n=broj; N=broj; NP=nije procjenjivo.

- Medijan je procijenjen Kaplan-Meierovom metodom; CI je temeljen na Brookmeyer-Crowleyjevoj metodi s log-log transformacijom.
- Na temelju Coxovog modela proporcionalnih hazarda naspram daunorubicina + citarabin.
- p-vrijednost dvostranog log-rank testa.

Tablica 10. Ukupno preživljenje na temelju klasifikacija rizika kod AML-a iz ispitivanja ALFA--0701 (mITT populacija)

	MYLOTARG + daunorubicin + citarabin	daunorubicin + citarabin
Citogenetika (povoljna/intermedijarnog rizika), N	94	95
Broj smrtnih slučajeva, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
Medijan ukupnog preživljenja u mjesecima [95 % CI] ^a	38,6 [24,4; NP]	26,0 [18,9; 39,7]
Omjer hazarda [95 % CI] ^b	0,747 [0,511; 1,091]	
p-vrijednost ^c	0,1288	
Citogenetika (nepovoljna), N	27	30
Broj smrtnih slučajeva, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
Medijan ukupnog preživljenja u mjesecima [95 % CI] ^a	12,0 [4,2; 14,2]	13,5 [9,4; 27,3]
Omjer hazarda [95 % CI] ^b	1,553 [0,878; 2,748]	
p-vrijednost ^c	0,1267	
ELN (povoljno/intermedijarni rizik), N	86	91
Broj smrtnih slučajeva, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
Medijan ukupnog preživljenja u mjesecima [95 % CI] ^a	45,6 [25,5; NP]	26,9 [19,3; 46,5]
Omjer hazarda [95 % CI] ^b	0,730 [0,489; 1,089]	
p-vrijednost ^c	0,1216	
ELN (slabo/loše), N	37	36
Broj smrtnih slučajeva, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
Medijan ukupnog preživljenja u mjesecima [95 % CI] ^a	13,2 [7,0; 18,5]	13,5 [10,8; 19,8]
Omjer hazarda [95 % CI] ^b	1,124 [0,677; 1,867]	
p-vrijednost ^c	0,6487	

Ispitivanje ALFA-0701 nije namijenjeno prospektivnoj procjeni koristi lijeka MYLOTARG u podskupinama; analiza je predstavljena samo u deskriptivne svrhe.

Modificirana populacija planirana za liječenje (mITT) uključivala je sve bolesnike koji su bili randomizirani, osim u slučaju povlačenja pristanka prije početka liječenja, te su bili analizirani prema skupini u koju su početno randomizirani.

AML=akutna mijeloična leukemija; CI=raspon pouzdanosti; ELN=Europska mreža za leukemiju (engl. *European Leukaemia Net*); mITT= modificirana populacija planirana za liječenje; n=broj; N=broj; NP=nije procjenjivo;

OS=ukupno preživljenje

- Medijan je procijenjen Kaplan-Meierovom metodom; CI je temeljen na Brookmeyer-Crowleyjevoj metodi s log-log transformacijom.
- Na temelju Coxovog modela proporcionalnih hazarda naspram daunorubicina + citarabin.
- p-vrijednost dvostranog log-rank testa.

Pedijatrijska populacija

Prethodno neliječeni AML

COG AAML0531

U randomiziranom ispitivanju (COG AAML0531) koje je procjenjivalo standardnu kemoterapiju zasebno ili u kombinaciji s lijekom MYLOTARG u 1063 novodijagnosticirane djece s AML-om (93,7 % bolesnika u dobi od < 18 godina) i mlađih odraslih (6,3 % bolesnika); srednja dob iznosila je 8,9 godina (raspon: 0 – 29 godina), bolesnici s *de novo* AML-om randomizirani su u skupinu koja je primala samo standardnu kemoterapiju u 5 ciklusa ili tu istu kemoterapiju s 2 doze lijeka MYLOTARG (3 mg/m² po dozi) primijenjenu jedanput u uvodnom ciklusu 1 i jedanput u

intenzifikacijskom ciklusu 2. Ispitivanje je pokazalo da je dodavanje lijeka MYLOTARG intenzivnoj kemoterapiji poboljšalo preživljenje bez događaja (3 godine: 50,6 % naspram 44,0 %; HR 0,838; 95 % CI: 0,706; 0,995; $p=0,0431$) u *de novo* AML-u zbog smanjenog rizika od recidiva, uz trend prema duljem ukupnom preživljenju u skupini koja je primala lijek MYLOTARG što nije bilo statistički značajno (3 godine: 72,4 % naspram 67,6 %; HR 0,904; 95 % CI: 0,721; 1,133; $p=0,3799$). Međutim, isto je tako zaključeno da je povećana toksičnost (smrtnost nakon remisije uzrokovana toksičnošću) zabilježena u bolesnika s niskorizičnim AML-om što se pripisalo produljenoj neutropeniji koja se pojavila nakon primanja gemtuzumab ozogamicina tijekom intenzifikacijskog ciklusa 2 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Sveukupno, 29 (5,5%) bolesnika u skupini koja je primala MYLOTARG i 15 (2,8%) bolesnika u skupini koja je primala usporedni lijek umrlo je tijekom remisije. Stoga nije bila određena optimalna doza gemtuzumab ozogamicina za pedijatrijske bolesnike (vidjeti dio 4.2).

MyeChild 01

Glavni dio pedijatrijskog ispitivanja MyeChild 01 namijenjen određivanju doze ispitivao je broj doza lijeka MYLOTARG od 3 mg/m² (do najviše 3 doze; svaka doza je bila zatvorena u bočicu kako bi se dobila jedna bočica/doza od 5 mg) koje se mogu sigurno kombinirati s citarabinom uz bilo mitoksantron ili liposomalni daunorubicin u uvodnoj terapiji. Ključni kriteriji za uključivanje u ispitivanje obuhvaćali su bolesnike u dobi ≥ 12 mjeseci i < 18 godina kod ulaska u ispitivanje te dijagnozu AML-a/visokorizičnog MDS-a (> 10 % blasta u koštanoj srži)/izoliranog mijeloidnog sarkoma bez prethodne terapije. Postojale su 3 kohorte koje su se razlikovale prema broju infuzija lijeka MYLOTARG tijekom faze uvodnog liječenja: Kohorta 1 (n=15): bolesnici su primili jednu dozu lijeka MYLOTARG (3 mg/m²) 4. dana 1. ciklusa indukcijske kemoterapije. Kohorta 2 (n=20): bolesnici su primili po jednu dozu lijeka MYLOTARG (3 mg/m²) 4. i 7. dana 1. ciklusa indukcijske kemoterapije. Kohorta 3 (n=19): bolesnici su primili po jednu dozu lijeka MYLOTARG (3 mg/m²) 4., 7. i 10. dana 1. ciklusa indukcijske kemoterapije. Među 55 bolesnika koji su bili uključeni u ispitivanje, 30 (54,5 %) bolesnika je bilo u dobi od 2 godine do < 12 godina, 32 (58,2 %) bolesnika su bili muškog spola, dok je medijan dobi svih bolesnika iznosio 7,0 (raspon: 1, 17) godina. Iako je djelotvornost bila sekundarna mjera ishoda, najbolji ukupni odgovor (CR + CRi) među liječenim bolesnicima (n=54) bio je postignut u 49 (90,7 %; 95 %-tni CI: 79,7 %, 96,9 %) bolesnika (Kohorta 1, 80,0 %, Kohorta 2, 95,0 %, Kohorta 3, 94,7 %). Negativni status minimalne ostatne bolesti prijavljen je u 35 (71,4 %) bolesnika nakon 2. ciklusa liječenja (Kohorta 1, 58,3 %, Kohorta 2, 78,9 %, Kohorta 3, 72,2 %). Ispitivanje MyeChild 01 je u tijeku. Optimalna doza gemtuzumab ozogamicina za pedijatrijske bolesnike nije još ustanovljena (vidjeti dio 4.2).

Recidivni ili refraktorni AML

Proveden je sistematski pregled literature ispitivanja radi procjene lijeka MYLOTARG u pedijatrijskih bolesnika s recidivnim ili refraktornim AML-om te je uključio 454 bolesnika koji su primali lijek MYLOTARG kao monoterapiju (pojedinačno ili frakcionirano doziranje) ili kao kombinirano liječenje iz 16 objavljenih radova i američkog ispitivanja s proširenim pristupom (vidjeti dio 4.8). Medijan veličine ispitivanja iznosio je 15 bolesnika, s rasponom od 5 do 105 bolesnika. Ukupne minimalne i maksimalne dobi kretale su se u rasponu od 0 godina do 22,3 godine s ukupnim medijanom dobi od 8,7 godina u vrijeme liječenja.

Većina ispitivanja bila su u programu milosrdne primjene (70,6 %). Lijek MYLOTARG bio je primijenjen kao monoterapija u 47,1 %, kao dio kombinacije u 23,5 % i u oba oblika primjene u 29,4 % ispitivanja. Ukupno doziranje lijeka MYLOTARG kretalo se u rasponu od 1,8 mg/m² do 9 mg/m². Kada se lijek MYLOTARG davao u kombinaciji, režim temeljen na citarabinu primjenjivao se u 8 od 9 ispitivanja. U 23,5 % ispitivanja većina je bolesnika primila frakcionirane (3 mg/m² 1., 4. i 7. dan) doze lijeka MYLOTARG, dok su se u 35,3 % ispitivanja davale doze veće od 3 mg/m². U većini ispitivanja (82,4 %) lijek MYLOTARG se davao kao uvodno liječenje.

S lijekom MYLOTARG kao monoterapijom stopa odgovora (CR/CRp/CRi; ponderirani prosjek u svim ispitivanjima) iznosila je 33,3 % s frakcioniranim doziranjem (1 ispitivanje) i 24,3 % s nefrakcioniranim doziranjem (9 ispitivanja). Kod primjene u kombinaciji stopa odgovora je iznosila

49,0 % s nefrakcioniranim lijekom MYLOTARG (3 ispitivanja) i 38,8 % s frakcioniranim lijekom MYLOTARG (2 ispitivanja).

Informacije o sigurnosti primjene za mijelosupresiju, infekcije, VOD općenito i VOD nakon HSCT-a te smrt, poznate štetne događaje kod primjene lijeka MYLOTARG (vidjeti dio 4.8 i tablicu 7), prikupljene su iz literature.

Ograničenja ove analize uključuju malu veličinu uzorka kod nekih ispitivanja, heterogenost ispitivanja i nedostatak kontrolnih podataka u ovom okruženju.

Elektrofiziologija srca

Učinak lijeka MYLOTARG na korigirani QT interval procijenjen je u ispitivanju monoterapije B1761031 na 50 odraslih bolesnika s recidivnim ili refraktornim CD33 pozitivnim AML-om. Pri terapijskim koncentracijama u plazmi najveća srednja vrijednost promjene QTcF intervala od početne vrijednosti iznosila je 5,10 ms (90% CI: 2,15; 8,06 ms). Nijedan od bolesnika nije imao maksimalno produljenje QTcF intervala od početne vrijednosti > 60 ms i nijedan od bolesnika nije imao QTcF > 480 ms. Po jedan (1) događaj fibrilacije atrijske (stupnja 3) i supraventrikularne tahikardije (stupnja 3) pojavio se u istog bolesnika. Nije prijavljen nijedan štetan događaj stupnja 4 ili stupnja 5 vezan za srčanu provodljivost.

Na temelju analize odnosa koncentracije-QTc intervala, očekivani medijan promjene u QTcF intervalu od početne vrijednosti s obzirom na ukupna hP67.6 protutijela iznosio je 0,842 ms (95 % CI: -1,93; 3,51 ms) pri prosječnoj zabilježenoj vrijednosti C_{max} u plazmi. Kod nekonjugiranog kalikeamicina je očekivani medijan promjene u QTcF intervalu od početne vrijednosti iznosio 0,602 ms (95 % CI: -2,17; 2,72 ms) pri približnoj zabilježenoj vrijednosti C_{max} u plazmi nakon primjene preporučenog režima doziranja lijeka MYLOTARG.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Gemtuzumab ozogamicin je konjugat antitijela i lijeka (ADC) sastavljen od monoklonskog antitijela usmjerenog na CD33 (hP67.6) koje je kovalentno vezano na citotoksičnu tvar N-acetil-gama-kalikeamicin. Farmakokinetika gemtuzumab ozogamicina opisana je mjerenjem farmakokinetičkih karakteristika antitijela (hP67.6) kao i konjugiranih i nekonjugiranih derivata kalikeamicina.

Klinički farmakokinetički podaci prikupljeni su nakon monoterapijskog režima doziranja (3 mg/m² do jedna bočica od 5 mg 1., 4. i 7. dana) lijeka MYLOTARG u odraslih bolesnika s recidivnim ili refraktornim AML-om. Izloženosti izmjerene pomoću geometrijske srednje vrijednosti AUC₃₃₆ i C_{max} nakon višekratnih doza za konjugirani kalikeamicin te ukupna hP67.6 protutijela iznosili su 461 500 pg hr/ml i 11 740 pg/ml; 26 820 ng hr/ml i 585,6 ng/ml. Farmakokinetički podaci za nekonjugirani kalikeamicin nisu prikazani zbog problema s nestabilnošću u plazmi.

Distribucija

In vitro vezanje N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazida na proteine ljudske plazme iznosi približno 97%. *In vitro* je N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid supstrat P-glikoproteina (P-gp). Ustanovilo se da ukupan volumen distribucije hP67.6 antitijela (zbroj V_1 [13,0 l] i V_2 [6,91 l]) u bolesnika iznosi približno 20 l.

Biotransformacija

Očekuje se da je primarni metabolički put gemtuzumab ozogamicina hidrolitičko otpuštanje N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazida. *In vitro* ispitivanja su pokazala da se N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid opsežno metabolizira, prvenstveno putem neenzimske redukcije disulfidnog dijela. Očekuje se da se aktivnost (citotoksičnost) rezultirajućih metabolita značajno smanji.

Interakcije lijekova

Učinak drugih lijekova na gemtuzumab ozogamicin

In vitro se N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid prvenstveno metabolizira putem neenzimske redukcije. Stoga nije vjerojatno da će istodobna primjena gemtuzumab ozogamicina s inhibitorima ili induktorima citokroma P450 (CYP) ili uridin-difosfat-glukuroniltransferazom (UGT), enzimima koji metaboliziraju lijek, izmijeniti izloženost N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazidu.

Na osnovi populacijskih farmakokinetičkih analiza ne predviđa se da će kombiniranje gemtuzumab ozogamicina s hidroksiurejom, DNR-om i AraC-om uzrokovati klinički značajne promjene u farmakokinetici hP67.6 ili nekonjugiranog kalikeamicina.

Učinak gemtuzumab ozogamicina na druge lijekove

Učinak na supstrate CYP-a

In vitro su N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid i gemtuzumab ozogamicin imali nizak potencijal za inhibiciju aktivnosti CYP1A2, CYP2A6 (testirano samo uz primjenu gemtuzumab ozogamicina), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5 u klinički relevantnim koncentracijama. *In vitro* su N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid i gemtuzumab ozogamicin imali nizak potencijal za indukciju aktivnosti CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 u klinički relevantnim koncentracijama.

Učinak na supstrate UGT-a

In vitro je N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid imao nizak potencijal za inhibiciju aktivnosti UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7 u klinički relevantnim koncentracijama.

Učinak na supstrate prijenosnika lijeka

In vitro je N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid imao nizak potencijal za inhibiciju aktivnosti P-gp-a, proteina rezistencije na karcinom dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), pumpe za izbacivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP), proteina povezanog s otpornošću na različite lijekove (engl. *multidrug resistance associated protein*, (MRP)2, proteina za izbacivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion protein*) (MATE)1 i MATE2K, transportera organskog aniona (OAT)1 i OAT3, transportera organskog kationa (OCT)1 i OCT2 i polipeptida koji prenosi organski anion (OATP)1B1 i OATP1B3 u klinički relevantnim koncentracijama.

Učinak na kemoterapeutike koji se istodobno primjenjuju

Na osnovi populacijskih farmakokinetičkih analiza ne predviđa se da će kombiniranje gemtuzumab ozogamicina s DNR-om i AraC-om uzrokovati klinički značajne promjene u farmakokinetici ovih lijekova.

Eliminacija

Farmakokinetika gemtuzumab ozogamicina bila je dobro opisana modelom s 2 odjeljka s linearnim i vremenski ovisnim komponentama klirensa. Nakon monoterapijskog režima doziranja (3 mg/m² do jedna bočica od 5 mg 1., 4. i 7. dana) lijeka MYLOTARG u 50 bolesnika s recidivnim ili refraktornim AML-om je klirens ukupnih hP67.6 protutijela iznosio 0,288 l/h te je procijenjeno da je terminalni poluvijek eliminacije (t_{1/2}) iznosio 96,6 h.

Farmakokinetika u određenim skupinama ispitanika ili bolesnika

Dob, rasa i spol

Na osnovi populacijske farmakokinetičke analize dob, rasa i spol nisu značajno utjecali na raspoređivanje gemtuzumab ozogamicina.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena službena farmakokinetička ispitivanja gemtuzumab ozogamicina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Na osnovi populacijske farmakokinetičke analize ne očekuje se da stanje blagog oštećenja funkcije jetre utječe na klirens gemtuzumab ozogamicina (hP67.6 antitijelo i nekonjugirani kalikeamicin), kako je definirala Radna skupina za disfunkciju organa Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI ODWG). U analizu je bilo uključeno 405 bolesnika razvrstano u sljedeće kategorije stanja oštećenja NCI ODWG-a: blaga (B1, n=58 i B2, n=19), umjerena (C, n=6) i normalna funkcija jetre (n=322) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena službena farmakokinetička ispitivanja gemtuzumab ozogamicina u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Na osnovi populacijske farmakokinetičke analize 406 bolesnika klirens gemtuzumab ozogamicina u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCl] 60-89 ml/min; n=149) ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 30-59 ml/min; n=47) bio je sličan onome u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (CrCl $\geq$ 90 ml/min; n=209). Farmakokinetika gemtuzumab ozogamicina nije proučavana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Klinički farmakokinetički podaci prikupljeni su nakon režima doziranja (3 mg/m² do maksimalno jedne bočice od 5 mg 4., 7. i 10. dana) lijeka MYLOTARG s uvodnom terapijom u pedijatrijskih bolesnika u dobi $\geq$ 12 mjeseci s novodijagnosticiranim AML-om. Izloženosti izmjerene pomoću geometrijske srednje vrijednosti AUC_{tau} i C_{max} nakon treće doze za konjugirani kalikeamicin i ukupna hP67.6 antitijela iznosili su 777 300 pg.hr/ml odnosno 24 340 pg/ml i 46 500 ng.hr/ml odnosno 1336 ng/ml.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljene doze

Glavne toksičnosti pojavile su se u jetri, koštanoj srži i limfoidnim organima, hematološkim parametrima (smanjena masa crvenih krvnih stanica i broj leukocita u krvi, uglavnom limfocita), bubrezima, oku i muškim i ženskim reproduktivnim organima. Učinci na jetru, bubrege i muške reproduktivne organe u štakora te na limfatička tkiva u majmuna (izloženost u štakora približno 18 puta, a u majmuna 36 puta veća od kliničke izloženosti ljudi nakon treće doze od 3 mg/m² na temelju vrijednosti AUC₁₆₈) nisu bili reverzibilni. Učinci na ženske reproduktivne organe i oko u majmuna bili su štetni u ispitivanju koje je trajalo 12 tjedana (pri izloženosti približno 193 odnosno 322 puta većoj od kliničke izloženosti ljudi nakon treće doze od 3 mg/m² na temelju vrijednosti AUC₁₆₈). Značaj ovih ireverzibilnih nalaza za ljude nije poznat. Učinci na živčani sustav nisu primijećeni u životinja nakon primjene lijeka MYLOTARG. Promjene na živčanom sustavu bile su utvrđene u štakora s drugim konjugatima antitijela-kalikeamicina.

Genotoksičnost

Ustanovljeno je da je gemtuzumab ozogamicin bio klastogen. Ovo je u skladu s poznatom indukcijom lomova DNK nastalih zbog kalikeamicina i drugih endinskih antitumorskih antibiotika. Zaključeno je da je N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid (oslobođeni citotoksin) mutagen i klastogen.

Kancerogenost

Nisu provedena formalna ispitivanja kancerogenosti s gemtuzumab ozogamicinom. U ispitivanjima toksičnosti štakori su razvili preneoplastične lezije (minimalnu do blagu hiperplaziju ovalnih stanica) u jetri pri izloženosti približno 54 puta većoj od kliničke izloženosti ljudi nakon treće doze od 3 mg/m² na temelju vrijednosti AUC₁₆₈. Nisu primijećene preneoplastične ili neoplastične lezije u majmuna pri izloženosti do približno 115 puta većoj od kliničke izloženosti ljudi nakon treće doze od 3 mg/m² na temelju vrijednosti AUC₁₆₈. Značaj ovih nalaza za ljude nije poznat.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanju plodnosti ženki štakora zabilježeni su neznatno manji brojevi žutih tijela i povećana embrionalna smrtnost u prisutnosti toksičnosti za majku (izloženost približno 9,7 puta veća od kliničke izloženosti ljudi nakon treće doze od 3 mg/m² na temelju vrijednosti AUC₁₆₈). Učinci na reproduktivni sustav ženki majmuna zabilježeni su u ispitivanju koje je trajalo 12 tjedana (atrofija jajnika, jajovoda, maternice i vrata maternice pri izloženosti približno 193 puta većoj od kliničke izloženosti ljudi nakon treće doze od 3 mg/m²).

U ispitivanju plodnosti mužjaka učinci na reprodukciju mužjaka uključivali su manji broj spermatogonija i spermatocita, smanjenja razina testikularnih spermatida i epididimalne sperme, vakuolizaciju jezgre u spermatida i/ili pojavu orijaških stanica. Dodatni nalazi uključivali su učinke na testise, epididimise i mliječnu žlijezdu, kao i na plodnost. Kada su se mužjaci štakora ponovno parili nakon razdoblja od 9 tjedana bez doziranja, učinci na spermu i plodnost bili su veći, ali postojao je djelomičan oporavak smanjenog broja spermatogonija i spermatocita u testisima. Učinci na reproduktivne organe mužjaka štakora bili su djelomično reverzibilni ili uopće nisu bili reverzibilni (vidjeti dio 4.6). Učinci na reproduktivni sustav mužjaka majmuna (testise, epididimise, sjemenske mjehuriće) zabilježeni su pri izloženosti približno 66 puta većoj od kliničke izloženosti ljudi nakon treće doze od 3 mg/m².

U ispitivanju embriofetalne toksičnosti zabilježena je manja tjelesna težina fetusa, veća incidencija valovitih rebra u fetusa i manja incidencija osifikacije skeleta fetusa. Povećana embrionalna smrtnost i fetalne morfološke anomalije uključivale su malformacije prstiju, odsutnost luka aorte, anomalije u dugim kostima prednjih udova, deformiranu lopaticu, odsutnost centra kralješka i spojene sternalne. Povećana embrionalna smrtnost isto je tako zabilježena u prisutnosti toksičnosti za majku. Najniža doza s embriofetalnim učincima korelirala je s izloženošću 9,7 puta većom od kliničke izloženosti ljudi nakon treće doze od 3 mg/m² na temelju vrijednosti AUC₁₆₈ (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Dekstran 40
Saharoza
Natrijev klorid
Natrijev dihidrogenfosfat hidrat
Natrijev hidrogenfosfat, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

5 godina

Rekonstituirana i razrijeđena otopina

Zaštitite rekonstituirane i razrijeđene otopine lijeka MYLOTARG od svjetla. Otopine treba primijeniti odmah. Ne zamrzavajte rekonstituiranu ili razrijeđenu otopinu.

Ako se lijek ne može upotrijebiti odmah:

- Nakon rekonstitucije originalna bočica može se čuvati do 16 sati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) ili do 3 sata na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C).
- Razrijeđena otopina može se čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) do 18 sati i do 6 sati na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C). Dozvoljeno vrijeme na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C) uključuje vrijeme potrebno za pripremu razrijeđene otopine, postizanje sobne temperature, ako je potrebno, i primjenu u bolesnika. Maksimalno vrijeme od pripreme do primjene razrijeđene otopine ne smije premašiti 24 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tipa I boje jantara, s butilnim gumenim čepom te prstenastim zatvaračem s *flip-off* kapicom sadrži 5 mg gemtuzumab ozogamicina.

Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za postupke rekonstitucije i razrjeđivanja koristite odgovarajuću aseptičku tehniku. MYLOTARG je osjetljiv na svjetlo te ga treba zaštititi od ultraljubičastih zraka tijekom rekonstitucije, razrjeđivanja i primjene.

Rekonstitucija

- Izračunajte potrebnu dozu (mg) lijeka MYLOTARG.
- Prije rekonstitucije pustite bočicu da dosegne sobnu temperaturu (ispod 30 °C) oko 5 minuta. Rekonstituirajte svaku bočicu od 5 mg s 5 ml vode za injekcije kako biste dobili otopinu s 1 mg/ml gemtuzumab ozogamicina za jednokratnu upotrebu.
- Lagano vrtite bočicu kako biste pospješili otapanje. Ne tresite.
- Pregledajte rekonstituiranu otopinu kako bi se utvrdilo da ne sadrži strane čestice i nije promijenila boju. Rekonstituirana otopina može sadržavati male čestice koje su bijele do gotovo bijele, neprozirne do prozirne te amorfne do vlaknaste.
- Lijek MYLOTARG ne sadrži bakteriostatske konzervanse.

- Ako se rekonstituirana otopina ne može odmah upotrijebiti, može se čuvati u originalnoj bočici do 16 sati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) ili do 3 sata na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C). Zaštitite od svjetlosti i ne zamrzavajte.

Razrjeđivanje

- Izračunajte volumen rekonstituirane otopine potreban kako bi se dobila odgovarajuća doza prema tjelesnoj površini bolesnika. Ovu količinu treba izvući iz bočice pomoću štrcaljke. Bočice lijeka MYLOTARG sadrže 5 mg lijeka bez prepunjavanja. Kada se prema uputama razrijedi na koncentraciju od 1 mg/ml, sadržaj koji se može izvući iz bočice iznosi 4,5 mg (4,5 ml). Zaštitite od svjetlosti. Bacite neiskorištenu rekonstituiranu otopinu koja je preostala u bočici.
- Doza se mora pomiješati do koncentracije između 0,075 mg/ml i 0,234 mg/ml prema sljedećim uputama:
 - Doze manje od 3,9 mg moraju biti pripremljene za primjenu štrcaljkom. Dodajte rekonstituiranu otopinu lijeka MYLOTARG u štrcaljku s 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju do konačne koncentracije između 0,075 mg/ml i 0,234 mg/ml. Zaštitite od svjetlosti.
 - Doze veće od ili jednake 3,9 mg treba razrijediti u štrcaljki ili intravenskoj vrećici u odgovarajućem volumenu 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekciju kako bi se postigla konačna koncentracija između 0,075 mg/ml i 0,234 mg/ml. Zaštitite od svjetlosti.
- Pažljivo preokrenite spremnik za infuziju kako bi se razrijeđena otopina izmiješala. Ne tresite.
- Nakon razrjeđivanja 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekciju, otopinu lijeka MYLOTARG treba odmah infundirati. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, razrijeđena otopina može se čuvati do 18 sati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) i do 6 sati na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C). Dozvoljeno vrijeme na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C) uključuje vrijeme potrebno za pripremu razrijeđene otopine, postizanje sobne temperature, ako je potrebno, i primjenu u bolesnika. Maksimalno vrijeme od pripreme do primjene razrijeđene otopine ne smije premašiti 24 sata. Zaštitite od svjetlosti i ne zamrzavajte.
- Preporučuje se da spremnik za infuziju bude napravljen od polivinilklorida (PVC) s DEHP-om; etilen vinil acetata (EVA) ili poliolefina (polipropilena i/ili polietilena).

Primjena

- Potrebno je filtrirati razrijeđenu otopinu. Za infuziju lijeka MYLOTARG potreban je ugrađeni filter od polietersulfona (PES) s porama od 0,2 mikrometra i s niskim vezanjem proteina.
- Za doze primijenjene štrcaljkom moraju se koristiti cjevčice za infuziju malog promjera (*microbore*) s ugrađenim 0,2 mikronskim filtrom od polietersulfona (PES) kojeg karakterizira nisko vezanje proteina.
- Tijekom infuzije potrebno je zaštititi intravensku vrećicu ili štrcaljke od svjetla korištenjem pokrova koji blokira svjetlo (uključujući ultraljubičasto svjetlo). Cjevčicu za infuziju nije potrebno zaštititi od svjetla.
- Primijenite razrijeđenu otopinu infuzijom u trajanju od 2 sata. Infuzija mora završiti prije isteka dozvoljenog 6-satnog čuvanja razrijeđene otopine na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C).
- Preporučuju se cjevčice za infuziju napravljene od PVC-a (koji sadrži DEHP ili koji ne sadrži DEHP), poliuretana ili polietilena.

MYLOTARG se ne smije miješati ili primjenjivati kao infuzija s drugim lijekovima.

Informacije o razrjeđivanju, čuvanju i infuziji vidjeti također u dijelu 6.3.

Zbrinjavanje

Potrebno je provesti postupke za zbrinjavanje toksičnog otpada propisane za lijekove protiv raka.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1277/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. travnja 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. studenog 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

MYLOTARG 5 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
gemtuzumab ozogamicin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 5 mg gemtuzumab ozogamicina.
Nakon rekonstitucije jedna bočica sadrži 1 mg/ml gemtuzumab ozogamicina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Dekstran 40, saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, bezvodni, natrijev hidrogenfosfat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1277/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

MYLOTARG 5 mg prašak za koncentrat
gentuzumab ozogamicin
Za intravensku infuziju nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

5 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

MYLOTARG 5 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju gemtuzumab ozogamicin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne informacije.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je MYLOTARG i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati MYLOTARG
3. Kako će se MYLOTARG davati
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati MYLOTARG
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je MYLOTARG i za što se koristi

MYLOTARG sadrži djelatnu tvar gemtuzumab ozogamicin, koja je lijek protiv raka te koja se sastoji od monoklonskog antitijela vezanog na tvar namijenjenu ubijanju stanica raka. Ova tvar se doprema do stanica raka pomoću monoklonskog antitijela. Monoklonsko antitijelo bjelančevina je koja prepoznaje određene stanice raka.

Lijek MYLOTARG se koristi za liječenje određene vrste raka krvi koji se zove akutna mijeloična leukemija (AML) kod koje koštana srž stvara abnormalne bijele krvne stanice. MYLOTARG je namijenjen liječenju AML-a u bolesnika u dobi od 15 godina i više koji nisu isprobali druga liječenja. MYLOTARG nije namijenjen za primjenu u bolesnika s vrstom raka koji se zove akutna promijelocitna leukemija (APL).

2. Što morate znati prije nego počnete primati MYLOTARG

Nemojte primiti MYLOTARG:

- ako ste alergični na gemtuzumab ozogamicin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Kada prvi put primite ovaj lijek i tijekom ciklusa liječenja obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako:

- **imate ili ste ikad imali problema s jetrom:** MYLOTARG može tijekom ili nakon liječenja prouzrokovati stanje koje može biti opasno po život, poznato pod nazivom venookluzivna bolest jetre, u kojem dolazi do oštećenja krvnih žila u jetri i njihovog začepljenja krvnim ugruškom, te koje može dovesti do zadržavanja tekućine, brzo dobivanje na težini, povećanje veličine jetre (što može biti bolno) i ascites (pretjerano nakupljanje tekućine u trbušnoj šupljini).
- **imate alergijsku reakciju:** primijetite pojavu visokog, zvižduku sličnog zvuka tijekom disanja (piskanje), otežano disanje, nedostatak zraka ili kašalj sa ili bez sluzi, koprivnjaču, svrbež, oticanje ili osjećaj vrućice i zimice (to su znakovi reakcije povezane s infuzijom) tijekom ili ubrzo nakon infuzije lijeka MYLOTARG
- **imate infekciju:** imate ili mislite da imate infekciju, javi Vam se zimica ili drhtanje, odnosno ako ste vrući ili imate vrućicu. Neke infekcije mogu biti ozbiljne i mogu biti opasne po život.

- **imate krvarenje:** imate neobično krvarenje, ako Vam krvare desni, lako Vam nastaju modrice ili imate redovno krvarenje iz nosa
- **imate anemiju:** imate glavobolje, umorni ste, imate omaglicu ili ste blijedi
- **imate reakciju na infuziju:** primijetite tijekom ili ubrzo nakon infuzije lijeka MYLOTARG simptome kao što su omaglica, smanjeno mokrenje, smetenost, povraćanje, mučnina, oticanje, nedostatak zraka ili poremećaje u srčanom ritmu (to može ukazivati na komplikaciju koja može biti opasna po život, poznatu kao sindrom lize tumora).

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti mlađi od 15 godina ne smiju primati MYLOTARG jer su dostupni samo ograničeni podaci u ovoj populaciji.

Drugi lijekovi i MYLOTARG

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove dobivene bez recepta i biljne lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ne smijete ostati trudni ili začeti dijete zbog mogućih štetnih učinaka na dijete. Žene moraju koristiti 2 metode učinkovite kontracepcije tijekom terapije te najmanje 7 mjeseci nakon zadnje doze terapije. Muškarci moraju koristiti 2 metode učinkovite kontracepcije tijekom terapije te najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze terapije. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vi zatrudnite / Vaša partnerica zatrudni za vrijeme uzimanja ovog lijeka.

Potražite savjet o očuvanju plodnosti prije terapije.

Ako Vam je potrebna terapija lijekom MYLOTARG, morate prestati dojit za vrijeme terapije i ne dojit najmanje 1 mjesec nakon terapije. Obratite se svom liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjećate neuobičajen umor, omaglicu ili imate glavobolju (ovo su vrlo česte nuspojave lijeka MYLOTARG), ne biste smjeli upravljati vozilima ili strojevima.

MYLOTARG sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako će se MYLOTARG davati

- Liječnik ili medicinska sestra davat će Vam lijek MYLOTARG putem infuzije kap po kap u venu (intravenska infuzija) postupno tijekom 2 sata.
- Vaš liječnik će odrediti točnu dozu.
- Liječnik ili medicinska sestra Vam može promijeniti dozu, privremeno prekinuti ili potpuno prekinuti liječenje lijekom MYLOTARG ako imate određene nuspojave.
- Liječnik Vam može smanjiti dozu ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.
- Liječnik će Vas slati na krvne pretrage tijekom liječenja kako bi provjeravao postoje li nuspojave te postoji li odgovor na liječenje.
- Prije nego što primite lijek MYLOTARG primit ćete lijekove koji pomažu ublažiti simptome kao što su vrućica i zimica, poznate kao reakcije povezane s infuzijom, koji se mogu javiti tijekom ili ubrzo nakon infuzije lijeka MYLOTARG.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke od nuspojava mogu biti ozbiljne i mogu se pojaviti tijekom ili nakon liječenja lijekom MYLOTARG. Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako se u Vas pojave sljedeće ozbiljne nuspojave (vidjeti također dio 2 „Što morate znati prije nego počnete primati MYLOTARG“):

- **Problemi s jetrom**

Odmah obavijestite svog liječnika ako brzo dobivate na težini, osjećate bol na desnoj strani gornjeg dijela trbuha te primijetite nakupljanje tekućine koja uzrokuje oticanje trbuha. Liječnik Vas može poslati na krvne pretrage i pronaći odstupanja u rezultatima jetrenih testova koja mogu biti znak stanja poznatog kao venookluzivna bolest jetre, a ono može biti opasno po život.

- **Krvarenja (znakovi niskog broja krvnih stanica poznatih kao trombociti)**

Odmah obavijestite svog liječnika ako lako dobivate modrice ili imate redovno krvarenje iz nosa, odnosno ako imate crne stolice poput katrana, iskašljavate krv, imate krvavi ispljuvak, omaglicu, nesvjesticu ili osjećate smetenost.

- **Infekcije (znakovi niskog broja bijelih krvnih stanica poznatih kao neutrofili)**

Neke infekcije mogu biti ozbiljne i nastati zbog virusa, bakterija ili drugih uzroka koji mogu biti opasni po život.

- **Komplikacija poznata kao sindrom lize tumora**

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave omaglica, smanjeno mokrenje, smetenost, povraćanje, mučnina, oticanje, nedostatak zraka ili poremećaji srčanog ritma.

- **Reakcije na infuziju**

Lijekovi ove vrste (monoklonska antitijela) mogu prouzročiti reakcije na infuziju kao što su osip, nedostatak zraka, otežano disanje, stezanje u prsnom košu, zimica ili vrućica, bolovi u leđima.

Nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije (uključujući ozbiljne infekcije)
- smanjen broj trombocita u krvi (stanica koje pomažu pri zgrušavanju krvi)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica, što može rezultirati općom slabošću i sklonošću dobivanju infekcija
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), što može rezultirati umorom i nedostatkom zraka
- povišene razine šećera u krvi
- smanjeni apetit
- glavobolja
- brzi otkucaji srca
- krvarenje
- nizak krvni tlak
- visok krvni tlak
- nedostatak zraka
- povraćanje
- proljev
- bol u trbuhu
- mučnina
- upala usne šupljine
- zatvor

- odstupanja u rezultatima krvnih pretraga funkcije jetre (koji mogu biti pokazatelji oštećenja funkcije jetre)
- kožni osip
- vrućica
- edem (nakupljeni višak tekućine u tjelesnom tkivu koji uzrokuje oticanje šaka i stopala)
- umor
- zimica
- promjene u razinama različitih enzima u krvi (mogu se vidjeti pomoću krvnih pretraga)
- produljeno vrijeme zgrušavanja krvi (koje može dovesti do produljenog krvarenja)
- visoka razina mokraćne kiseline u krvi

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- znakovi reakcije na infuziju kao što je osip, nedostatak zraka, otežano disanje, stezanje u prsnoj koži, zimica ili vrućica, bol u leđima tijekom ili nakon infuzije lijeka MYLOTARG
- simptomi povećane jetre (hepatomegalija), kao što je povećan trbuh
- abnormalna funkcija jetre
- pretjerano nakupljanje tekućine u abdomenu/trbuhu
- probavne tegobe
- upala jednjaka
- venookluzivna bolest jetre što uključuje simptome povećane jetre, bol u gornjem desnom dijelu trbuha, žutilo kože i bjeloočnica, nakupljanje tekućine u trbuhu, povećanje tjelesne težine, abnormalne rezultate krvnih pretraga funkcije jetre
- žuta boja kože ili bjeloočnica uzrokovana problemima s jetrom ili krvi (žutica)
- crvenilo kože
- svrbež kože
- zatajenje organa

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- zatajenje jetre
- Budd Chirai sindrom koji uključuje bol u gornjem desnom dijelu trbuha, abnormalno povećanje jetre i/ili nakupljanje tekućine u trbuhu povezane sa krvnim ugrušcima u jetri. Simptomi mogu uključivati osjećaj mučnine i/ili povraćanja.

Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- intersticijska upala pluća (upala pluća koja uzrokuje kašljanje i otežano disanje)
- upala crijeva povezana s niskim brojem bijelih krvnih stanica
- upala mokraćnog mjehura koja rezultira krvarenjem iz mjehura

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati MYLOTARG

MYLOTARG će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili klinici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici na bočici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorena bočica: Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Rekonstituirana i razrijeđena otopina: Zaštitite rekonstituirane (otopine pripremljene za primjenu) i razrijeđene otopine lijeka MYLOTARG od svjetlosti. Otopine treba primijeniti odmah. Ne zamrzavajte rekonstituiranu ili razrijeđenu otopinu.

Ako se ne primijeni odmah:

- nakon rekonstitucije originalna bočica može se čuvati do 16 sati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) ili do 3 sata na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C).
- razrijeđena otopina može se čuvati do 18 sati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) i do 6 sati na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C). Dozvoljeno vrijeme na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C) uključuje vrijeme potrebno za pripremu razrijeđene otopine, postizanje sobne temperature, ako je potrebno, i primjenu. Maksimalno vrijeme od pripreme do primjene razrijeđene otopine ne smije premašiti 24 sata.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakve vidljive čestice ili promjenu boje prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MYLOTARG sadrži

- Djelatna tvar je gemtuzumab ozogamicin.
- Jedna bočica sadrži 5 mg gemtuzumab ozogamicina.
- Nakon rekonstitucije 1 ml koncentrirane otopine sadrži 1 mg gemtuzumab ozogamicina.
- Druge pomoćne tvari su: dekstran 40, saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat, bezvodni. Pogledajte dio 2, „MYLOTARG sadrži natrij.“

Kako MYLOTARG izgleda i sadržaj pakiranja

MYLOTARG je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju. Dostupan je kao bijeli do gotovo bijeli kolačić ili prašak.

Jedna kutija sadrži 1 staklenu bočicu boje jantara s gumenim čepom i prstenastim zatvaračem s *flip-off* kapicom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Za postupke rekonstitucije i razrjeđivanja koristite odgovarajuću aseptičku tehniku. MYLOTARG je osjetljiv na svjetlo te ga treba zaštititi od ultraljubičastih zraka tijekom rekonstitucije, razrjeđivanja i primjene.

Rekonstitucija

- Izračunajte potrebnu dozu (mg) lijeka MYLOTARG.
- Prije rekonstitucije pustite bočicu da dosegne sobnu temperaturu (ispod 30°C) oko 5 minuta. Rekonstituirajte svaku bočicu od 5 mg s 5 ml vode za injekcije kako biste dobili otopinu s 1 mg/ml gemtuzumab ozogamicina za jednokratnu upotrebu.
- Lagano vrtite bočicu kako biste pospješili otapanje. Ne tresite.
- Pregledajte rekonstituiranu otopinu kako bi se utvrdilo da ne sadrži strane čestice i da nije promijenila boju. Rekonstituirana otopina može sadržavati male čestice koje su bijele do gotovo bijele, neprozirne do prozirne te amorfne do vlaknaste.
- MYLOTARG ne sadrži bakteriostatske konzervanse.
- Ako se rekonstituirana otopina ne može odmah upotrijebiti, može se čuvati u originalnoj bočici do 16 sati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) ili do 3 sata na sobnoj temperaturi (ispod 30°C). Zaštitite od svjetlosti i ne zamrzavajte.

Razrjeđivanje

- Izračunajte volumen rekonstituirane otopine potreban kako bi se dobila odgovarajuća doza prema tjelesnoj površini bolesnika. Ovu količinu treba izvući iz bočice pomoću štrcaljke. Bočice lijeka Mylotarg sadrže 5 mg lijeka bez prepunjavanja. Kada se prema uputama razrijedi na koncentraciju od 1 mg/ml, sadržaj koji se može izvući iz bočice iznosi 4,5 mg (4,5 ml). Zaštitite od svjetlosti. Bacite neiskorištenu rekonstituiranu otopinu koja je preostala u bočici.
- Doze se mora pomiješati do koncentracije između 0,075 mg/ml i 0,234 mg/ml prema sljedećim uputama:
 - Doze manje od 3,9 mg moraju biti pripremljene za primjenu štrcaljkom. Dodajte rekonstituiranu otopinu lijeka MYLOTARG u štrcaljku s 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju do konačne koncentracije između 0,075 mg/ml i 0,234 mg/ml. Zaštitite od svjetlosti.

- Doze veće od ili jednake 3,9 mg treba razrijediti u štrcaljki ili intravenskoj vrećici u odgovarajućem volumenu 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekciju kako bi se postigla konačna koncentracija između 0,075 mg/ml i 0,234 mg/ml. Zaštitite od svjetlosti.
- Pažljivo preokrenite spremnik za infuziju kako bi se promiješala razrijeđena otopina. Ne tresite.
- Nakon razrjeđivanja 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekciju, otopinu lijeka MYLOTARG treba odmah infundirati. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, razrijeđena otopina se može čuvati do 18 sati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) i do 6 sati na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C). Dozvoljeno vrijeme na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C) uključuje vrijeme potrebno za pripremu razrijeđene otopine, postizanje sobne temperature, ako je potrebno, i primjenu u bolesnika. Maksimalno vrijeme od pripreme do primjene razrijeđene otopine ne smije premašiti 24 sata. Zaštitite od svjetlosti i ne zamrzavajte
- Preporučuje se da spremnik za infuziju bude napravljen od polivinilklorida (PVC) s DEHP-om, etilen vinil acetata (EVA) ili poliolefina (polipropilena i/ili polietilena).

Primjena

- Potrebno je filtrirati razrijeđenu otopinu. Za infuziju lijeka MYLOTARG potreban je ugrađeni filter od polietersulfona (PES) s porama od 0,2 mikrometra i s niskim vezanjem proteina.
- Za doze primijenjene štrcaljkom moraju se koristiti cjevčice za infuziju malog promjera (*microbore*) s ugrađenim 0,2 mikronskim filtrom od polietersulfona (PES) kojeg karakterizira nisko vezanje proteina.
- Tijekom infuzije potrebno je zaštititi intravensku vrećicu ili štrcaljke od svjetla korištenjem pokrova koji blokira svjetlo (uključujući ultraljubičasto svjetlo). Cjevčicu za infuziju nije potrebno zaštititi od svjetla.
- Primijenite razrijeđenu otopinu infuzijom u trajanju od 2 sata. Infuzija mora završiti prije isteka dozvoljenog 6-satnog čuvanja razrijeđene otopine na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C).
- Preporučuju se cjevčice za infuziju napravljene od PVC-a (koji sadrži DEHP ili koji ne sadrži DEHP), poliuretana ili polietilena.

MYLOTARG se ne smije miješati ili primjenjivati kao infuzija s drugim lijekovima.

Zbrinjavanje

- Potrebno je provesti postupke za zbrinjavanje toksičnog otpada propisane za lijekove protiv raka.