

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MYLOTARG 5 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka prášku na infúzny koncentrát obsahuje 5 mg gemtuzumab ozogamicínu.

Po rekonštitúcii (pozri časť 6.6) obsahuje koncentrovaný roztok 1 mg/ml gemtuzumab ozogamicínu.

Gemtuzumab ozogamicín je konjugát protilátky a liečiva (ADC, antibody-drug conjugate) skladajúci sa z monoklonálnej protilátky namierenej proti CD33 (hP67,6; kappa reťazec rekombinantného humanizovaného imunoglobulínu [Ig] G4 produkovaný cicavčou bunkovou kultúrou v NS0 bunkách), ktorá je kovalentne naviazaná na cytotoxickú látku N-acetyl-gama-kalicheamicín.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely až sivobiely koláč alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

MYLOTARG je indikovaný s daunorubicínom (DNR) a cytarabínom (AraC) na kombinovanú liečbu pacientov vo veku 15 rokov a starších s predtým neliečenou *de novo* CD33 pozitívnu akútnou myeloblastovou leukémiou (AML), okrem akútnej promyelocytovej leukémie (APL) (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

MYLOTARG musí byť podávaný pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov a v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii kompletné resuscitačné vybavenie.

MYLOTARG sa má používať len u pacientov vhodných na intenzívnu indukčnú chemoterapiu.

1 hodinu pred podaním dávky sa na zmiernenie príznakov súvisiacich s infúziou odporúča premedikácia kortikosteroidmi, antihistaminikami a acetaminofénom (alebo paracetamolom) (pozri časť 4.4).

Na prevenciu vzniku hyperurikémie súvisiacej s rozpadom nádoru musia byť prijaté primerané opatrenia, ako je hydratácia, podanie antihyperurikemických liekov alebo iných liekov na liečbu hyperurikémie (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Indukcia

Odporúčané dávkovanie MYLOTARGU je 3 mg/m² na dávku (maximálne jedna 5 mg injekčná liekovka) podaných infúzne počas 2 hodín v 1., 4. a 7. deň v kombinácii s DNR 60 mg/m²/deň

podaným infúzne počas 30 minút v 1. až 3. deň a AraC 200 mg/m²/deň podaným kontinuálnou infúziou v 1. až 7. deň.

Ak je potrebná druhá indukcia, MYLOTARG sa nesmie podávať počas druhej indukčnej liečby. Počas druhého indukčného cyklu sa smie podávať len DNR a AraC, a to s nasledovným odporúčaným dávkovaním: DNR 35 mg/m²/deň v 1. a 2. deň a AraC 1 g/m² každých 12 hodín v 1. až 3. deň.

Konsolidácia

U pacientov, u ktorých dôjde po indukcii k úplnej remisii (CR), definovanej počtom blastov v normocelulárnej kostnej dreni nižším ako 5 % a absolútnym počtom neutrofilov (ANC) vyšším ako $1,0 \times 10^9$ buniek/l s počtom krvných doštičiek $100 \times 10^9/l$ alebo vyšším v periférnej krvi v prípade nepodania transfúzie, sa odporúčajú maximálne 2 konsolidačné fázy intravenózneho DNR (60 mg/m² počas 1 dňa [prvá fáza] alebo 2 dní [druhá fáza]) v kombinácii s intravenóznym AraC (1 g/m² každých 12 hodín, podaným infúzne počas 2 hodín v 1. až 4. deň) a MYLOTARGOM (3 mg/m² na dávku podaných infúzne v priebehu 2 hodín až do maximálnej dávky jednej 5 mg injekčnej liekovky v 1. deň).

Tabuľka 1. Režimy dávkovania MYLOTARGU v kombinácii s chemoterapiou

Fáza liečby	MYLOTARG	daunorubicín	cytarabín
Indukcia ^a	3 mg/m ² /dávka (maximálne jedna 5 mg injekčná liekovka) v 1., 4. a 7. deň	60 mg/m ² /deň v 1. až 3. deň	200 mg/m ² /deň v 1. až 7. deň
Druhá indukcia (pokiaľ je potrebná)	MYLOTARG sa nesmie podávať počas druhej indukcie.	35 mg/m ² /deň v 1. deň až 2. deň	1 g/m ² /každých 12 hodín v 1. deň až 3. deň
Konsolidačná fáza 1 ^{a,b}	3 mg/m ² /dávka (maximálne jedna 5 mg injekčná liekovka) v 1. deň	60 mg/m ² /deň v 1. deň	1 g/m ² /každých 12 hodín v 1. až 4. deň
Konsolidačná fáza 2 ^{a,b}	3 mg/m ² /dávka (maximálne jedna 5 mg injekčná liekovka) v 1. deň	60 mg/m ² /deň v 1. až 2. deň	1 g/m ² /každých 12 hodín v 1. až 4. deň

^a. Informácie o úprave dávkovania sú uvedené v tabuľkách 3 a 4.

^b. U pacientov v kompletnej remisii (CR) po indukcii.

Úpravy dávkovania a schémy podávania

Úprava schémy podávania pri hyperleukocytóze

U pacientov s AML s hyperleukocytózou (počet leukocytov $\geq 30\,000/\text{mm}^3$) sa odporúča 48 hodín pred podaním MYLOTARGU na zníženie počtu periférnych bielych krviniek cytoredukcia buď leukaferézou, perorálnym podaním hydroxymočoviny alebo AraC s alebo bez hydroxymočoviny.

Pokiaľ sa na leukoredukcii použije AraC s alebo bez hydroxymočoviny u pacientov s predtým neliečenou *de novo* AML s hyperleukocytózou, ktorí dostávajú MYLOTARG v kombinovanej liečbe, riadte sa nasledovnou modifikovanou schémou podávania (tabuľka 2):

Tabuľka 2. Úprava schémy podávania pri liečbe hyperleukocytózy cytarabínom

Fáza liečby	MYLOTARG	daunorubicín	cytarabín	hydroxymočovina
Indukcia ^a	3 mg/m ² /dávka (maximálne jedna 5 mg injekčná liekovka) v 3., 6. a 9. deň	60 mg/m ² /deň v 3. až 5. deň	200 mg/m ² /deň v 1. až 7. deň	1. deň (podľa štandardnej lekárskej praxe)

Odporúčania pre dávkovanie pri konsolidačnej fáze sú uvedené v tabuľke 1.

^a. Informácie o ďalších úpravách dávkovania sú uvedené v tabuľkách 3 a 4.

Úprava dávkovania pri nežiaducich liekových reakciách

Úprava dávkovania MYLOTARGU sa odporúča podľa individuálnej bezpečnosti a tolerancie (pozri časť 4.4). Manažment niektorých nežiaducich liekových reakcií môže vyžadovať prerušenia dávok alebo trvalé ukončenie podávania MYLOTARGU (pozri časti 4.4 a 4.8).

Tabuľka 3 zobrazuje návod na úpravu dávkovania pri hematologických, tabuľka 4 pri nehematologických toxicitách.

Tabuľka 3. Úpravy dávkovania pri hematologických toxicitách

Hematologické toxicity	Úpravy dávkovania
Perzistentná trombocytopénia (Počet trombocytov < 100 000/mm ³ v deň plánovaného začiatku konsolidačnej fázy)	• Odložte začiatok konsolidačnej fázy. • Pokiaľ sa počet trombocytov upraví do 14 dní odo dňa plánovaného začiatku konsolidačnej fázy na $\geq 100\,000/\text{mm}^3$: začnite konsolidačnú liečbu (pozri popis v tabuľke 1). • Pokiaľ sa počet trombocytov upraví do 14 dní odo dňa plánovaného začiatku konsolidačnej fázy na $< 100\,000/\text{mm}^3$ a $\geq 50\,000/\text{mm}^3$: MYLOTARG nesmie byť znovu zaradený do liečby a konsolidačná liečba má pozostávať len z DNR a AraC. • Pokiaľ je počet trombocytov dlhšie ako 14 dní $< 50\,000/\text{mm}^3$, je potrebné prehodnotiť podanie konsolidačnej liečby a vykonať BMA na opätovné posúdenie stavu pacienta.
Perzistentná neutropénia	• Ak sa počet neutrofilov neupraví do 14 dní odo dňa plánovaného začiatku konsolidačnej fázy na viac ako $500/\text{mm}^3$ (14 dní po hematologickom zotavení po predchádzajúcom cykle), ukončíte podávanie MYLOTARGU (nepodávajte MYLOTARG v konsolidačných cykloch).

Skratky: AML = akútna myeloblastová leukémia; AraC = cytarabín; BMA = aspirácia kostnej drene, DNR = daunorubicín.

Tabuľka 4. Úpravy dávkovania pri nehematologických toxicitách

Nehematologické toxicity	Úpravy dávkovania
VOD/SOS	Ukončíte podávanie MYLOTARGU (pozri časť 4.4).
Hladina celkového bilirubínu $> 2 \times \text{ULN}$ a hladina AST a/alebo ALT $> 2,5 \times \text{ULN}$	Odložte podanie MYLOTARGU do úpravy hladiny celkového bilirubínu na $\leq 2 \times \text{ULN}$ a hladiny AST a ALT na $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ pred podaním každej dávky. Zvážte vynechanie plánovanej dávky, ak je oneskorená viac ako 2 dni medzi sekvenčnými infúziami.
Reakcie súvisiace s infúziou	Prerušte infúziu a v závislosti od závažnosti príznakov začnite zodpovedajúci lekársky manažment. Pacienti musia byť monitorovaní do kým prejavy a príznaky úplne nevymiznú a infúzia môže pokračovať. Pri závažných alebo život ohrozujúcich reakciách na infúziu zvážte trvalé ukončenie liečby (pozri časť 4.4).
Iné závažné alebo život ohrozujúce nehematologické toxicity	Odložte liečbu MYLOTARGOM do zotavenia na nie horší ako mierny stupeň závažnosti. Zvážte vynechanie plánovanej dávky, ak je oneskorená viac ako 2 dni medzi sekvenčnými infúziami.

Skratky: ALT = alanínaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; SOS = sinusoidný obštrukčný syndróm; ULN = horná hranica normy; VOD = venookluzívna choroba.

Špeciálne populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene definovanou ako hladina celkového bilirubínu $\leq 2 \times$ horná hranica normy (ULN) a hladina aspartátaminotransferázy (AST)/alanínaminotransferázy (ALT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ sa nevyžaduje žiadna úprava počiatočnej dávky. Odložte podanie MYLOTARGU do úpravy hladiny celkového bilirubínu na $\leq 2 \times \text{ULN}$ a hladiny AST a ALT na $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ pred podaním každej dávky (pozri tabuľku 4 a časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. MYLOTARG nebol študovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. MYLOTARG nie je vylučovaný obličkami, farmakokinetika u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nie je známa (pozri časť 5.2).

Staršie osoby

U starších osôb (≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť MYLOTARGU u pacientov mladších ako 15 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

MYLOTARG je určený na intravenózne použitie a musí byť pred podaním rekonštituovaný a zriedený (pozri časť 6.6). Keď je rekonštituovaný na koncentráciu 1 mg/ml, je extrahovateľný obsah jednej injekčnej liekovky 4,5 mg (4,5 ml). Rekonštituovaný a zriedený roztok sa má podávať intravenózne infúziou počas 2 hodín za podrobného klinického monitorovania zahŕňajúceho monitorovanie pulzu, krvného tlaku a teploty. MYLOTARG sa nesmie podávať vo forme pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani intravenózne bolusovej injekcie (pozri časť 6.6).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

Hepatotoxicita vrátane venookluzívnej choroby pečene/sínusoidného obštrukčného syndrómu (VOD/SOS)

U pacientov liečených MYLOTARGOM bola hlásená hepatotoxicita vrátane život ohrozujúceho a niekedy smrteľného zlyhania pečene a VOD/SOS (pozri časť 4.8).

Na základe analýzy možných rizikových faktorov majú dospelí pacienti, ktorým bol podávaný MYLOTARG ako monoterapia buď pred alebo po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (HSCT), a pacienti so strednou alebo závažnou poruchou funkcie pečene zvýšené riziko rozvoja VOD (pozri časť 4.8).

Kvôli riziku VOD/SOS je potrebné pozorne sledovať prejavy a príznaky VOD/SOS. Môže medzi ne patriť zvýšenie hladiny ALT, AST, celkového bilirubínu a alkalického fosfatázy, ktoré je potrebné sledovať pred každou dávkou MYLOTARGU, hepatomegália (ktorá môže byť bolestivá), rýchly prírastok hmotnosti a ascites. Monitorovanie iba hladiny celkového bilirubínu nemusí identifikovať všetkých pacientov, ktorým hrozí riziko VOD/SOS. U pacientov, u ktorých sa objavia abnormálne výsledky pečeňových testov, sa odporúča častejšie monitorovanie hodnôt pečeňových testov a klinických prejavov a príznakov hepatotoxicity. U pacientov, ktorí pokračujú s HSCT, sa počas obdobia po HSCT podľa potreby odporúča podrobné sledovanie výsledkov pečeňových testov. Nezistila sa žiadna definitívna súvislosť medzi VOD a časom HSCT vo vzťahu k vyšším dávkam MYLOTARGU pri monoterapii, avšak štúdia ALFA-0701 odporúča, aby medzi poslednou dávkou MYLOTARGU a HSCT uplynuli 2 mesiace.

Manažment prejavov alebo príznakov hepatálnej toxicity môže vyžadovať prerušenie dávky alebo ukončenie podávania MYLOTARGU (pozri časť 4.2). U pacientov, u ktorých dôjde k VOD/SOS, musí byť podávanie MYLOTARGU ukončené a pacienti musia byť liečení podľa štandardnej lekárskej praxe.

Reakcie súvisiace s infúziou (vrátane anafylaxie)

V klinických štúdiách boli hlásené reakcie súvisiace s infúziou vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). Po uvedení lieku na trh boli hlásené smrteľné reakcie na infúziu. Prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou môžu zahŕňať horúčku a zimnicu a menej často hypotenziu, tachykardiu a respiračné príznaky, ktoré sa môžu vyskytnúť počas prvých 24 hodín po podaní. Infúzia MYLOTARGU musí byť podávaná za podrobného klinického monitorovania zahŕňajúceho monitorovanie pulzu, krvného tlaku a teploty. 1 hodinu pred podaním dávky MYLOTARGU sa odporúča premedikácia kortikosteroidmi, antihistaminikami a acetaminofénom (alebo paracetamolom) (pozri časť 4.2). V prípade rozvoja závažných reakcií u pacientov, obzvlášť dýchavičnosti, bronchospazmu alebo klinicky významnej hypotenzie, je potrebné infúziu ihneď prerušiť. Pacientov je potrebné monitorovať do úplného vymiznutia prejavov a príznakov. U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy alebo príznaky anafylaxie vrátane závažných respiračných príznakov alebo klinicky významnej hypotenzie je potrebné dôkladne zvážiť ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Myelosupresia

V klinických štúdiách boli hlásené neutropénia, trombocytopénia, anémia, leukopénia, febrilná neutropénia, lymfopénia a pancytopénia, z ktorých niektoré boli život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8). Komplikácie súvisiace s neutropéniou môžu zahŕňať infekcie a komplikácie súvisiace s trombocytopéniou krvácané/hemoragické reakcie. Boli hlásené infekcie a krvácané/hemoragické reakcie, z ktorých niektoré boli život ohrozujúce alebo smrteľné.

Pred každou dávkou MYLOTARGU je potrebné vyšetriť úplný krvný obraz. Počas liečby je potrebné u pacientov sledovať prejavy a príznaky infekcie, krvácania/hemorágie alebo iných následkov myelosupresie. Počas liečby a po liečbe je indikované bežné klinické a laboratórne kontrolné testovanie.

Manažment pacientov so závažnou infekciou, krvácaním/hemorágiou alebo inými následkami myelosupresie vrátane závažnej neutropénie alebo perzistentnej trombocytopénie môže vyžadovať odloženie dávky alebo trvalé ukončenie podávania MYLOTARGU (pozri časť 4.2).

Syndróm nádorového rozpadu (TLS, tumor lysis syndrome)

V klinických štúdiách bol hlásený TLS (pozri časť 4.8). Po uvedení lieku na trh boli hlásené smrteľné prípady TLS komplikovaného akútnym zlyhaním obličiek. U pacientov s AML s hyperleukocytózou je pred podaním MYLOTARGU potrebné za účelom zníženia rizika vyvolania TLS zvážiť leukoredukcii s hydroxymočovinou alebo pomocou leukaferézy, aby sa počet periférnych leukocytov znížil na menej ako 30 000/mm³ (pozri časť 4.2).

U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky TLS a liečiť ich podľa štandardnej lekárskej praxe. Na prevenciu vzniku hyperurikémie súvisiacej s rozpadom nádoru musia byť prijaté primerané opatrenia, ako je hydratácia, podávanie antihyperurikemických liekov (napr. alopurinolu) alebo iných liekov na liečbu hyperurikémie (napr. rasburikázy).

AML s nepriaznivou cytogenetikou

Účinnosť MYLOTARGU sa preukázala u AML pacientov s priaznivou a so stredne nepriaznivou cytogenetikou, s neistotou ohľadom miery účinku u pacientov s nepriaznivou cytogenetikou (pozri časť 5.1). U pacientov, u ktorých sa novo diagnostikovaná *de novo* AML lieči MYLOTARGOM v kombinácii s daunorubicínom a cytarabínom, je nutné po získaní výsledkov cytogenetických testov zvážiť, či potenciálny prospech z pokračovania v liečbe MYLOTARGOM, prevažuje nad rizikami pre daného pacienta (pozri časť 5.1).

Antikoncepcia

Ženám vo fertilnom veku alebo partnerom žien vo fertilnom veku je potrebné odporučiť, aby počas liečby MYLOTARGOM používali 2 metódy účinnej antikoncepcie najmenej 7 mesiacov (ženy) alebo 4 mesiace (muži) po poslednej dávke (pozri časť 4.6).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek možno ďalej pripraviť na podávanie pomocou roztokov s obsahom sodíka (pozri časti 4.2 a 6.6) a je potrebné to vziať do úvahy vo vzťahu k celkovému množstvu sodíka zo všetkých zdrojov, ktoré sa podávajú pacientovi.

4.5 Liekové a iné interakcie

S MYLOTARGOM neboli vykonané žiadne klinické štúdie na liekové interakcie. Pre dostupné údaje z *in vitro* štúdií pozri časť 5.2.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia byť poučené, aby sa počas užívania MYLOTARGU vyhli tehotenstvu.

Ženy vo fertilnom veku alebo partneri žien vo fertilnom veku musia byť poučení, aby počas liečby MYLOTARGOM používali 2 metódy účinnej antikoncepcie najmenej 7 mesiacov (ženy) alebo 4 mesiace (muži) po poslednej dávke.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití gemtuzumab ozogamicínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

MYLOTARG sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevyšuje nad potenciálnymi rizikami pre plod. Gravidné ženy alebo pacientky, ktoré otehotnejú počas užívania gemtuzumab ozogamicínu alebo liečení pacienti mužského pohlavia, ktorí sú partnermi gravidných žien, musia byť oboznámení s potenciálnym rizikom pre plod.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o prítomnosti gemtuzumab ozogamicínu alebo jeho metabolitov v ľudskom mlieku, účinkoch na dojčené dieťa ani účinkoch na tvorbu mlieka. Kvôli možným nežiaducim liekovým reakciám u dojčených detí nesmú ženy počas liečby MYLOTARGOM a aspoň 1 mesiac po poslednej dávke dojčiť (pozri časť 5.3).

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o fertilitu u pacientov. Na základe neklinických nálezov môže byť liečbou gemtuzumab ozogamicínom narušená fertilita u mužov a žien (pozri časť 5.3). Muži aj ženy majú pred liečbou vyhľadať poradenstvo ohľadom zachovania fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

MYLOTARG má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti musia byť poučení, že počas liečby MYLOTARGOM môžu pociťovať únavu, závrat a bolesť hlavy (pozri časť 4.8). Preto je potrebná pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil MYLOTARGU je založený na údajoch od pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou zo štúdie s kombinovanou liečbou ALFA-0701, štúdií s monoterapiou a zo skúseností po uvedení lieku na trh. V štúdií s kombinovanou liečbou údaje o bezpečnosti pozostávajúce z vybraných nežiaducich účinkov vyskytujúcich sa počas liečby (TEAE), ktoré boli považované za najdôležitejšie pre pochopenie bezpečnostného profilu MYLOTARGU, pozostávali z krvácaní a VOD všetkých stupňov a závažných infekcií. Všetky tieto TEAE boli stanovené ako nežiaduce liekové reakcie. Z dôvodu tohto obmedzeného súboru údajov sú laboratórne údaje zo štúdie s kombinovanou liečbou uvedené v Tabuľke 5. Informácie o nežiaducich liekových reakciách zo štúdií s monoterapiou použitím nefrakcionovaného režimu (štúdie 201/202/203) a skúseností po uvedení

lieku na trh sú uvedené v Tabuľke 6 a informácie o štúdií B1761031 s monoterapiou použitím frakcionovaného režimu sú uvedené v časti nižšie, s cieľom poskytnúť úplnú charakterizáciu nežiaducich liekových reakcií.

V štúdií s kombinovanou liečbou ALFA-0701 boli klinicky významné závažné nežiaduce liekové reakcie hepatotoxicita vrátane VOD/SOS (3,8 %), krvácanie (9,9 %), závažná infekcia (41,2 %) a syndróm nádorového rozpadu (1,5 %). V štúdiách s monoterapiou (štúdie 201/202/203) patrili medzi klinicky významné závažné nežiaduce liekové reakcie aj reakcie súvisiace s infúziou (2,5 %), trombocytopenia (21,7 %) a neutropénia (34,3 %). V štúdií B1761031 s monoterapiou patrili medzi klinicky významné závažné nežiaduce liekové reakcie infekcia (30,0 %), febrilná neutropénia (22,0 %), pyrexia (6,0 %), krvácanie (4,0 %), trombocytopenia (4,0 %), anémia (2,0 %) a tachykardia (2,0 %).

Najčastejšie nežiaduce liekové reakcie (> 30 %) v štúdií s kombinovanou liečbou boli krvácanie a infekcia. V štúdiách s monoterapiou (štúdie 201/202/203) zahŕňali najčastejšie nežiaduce liekové reakcie (> 30 %) pyrexia, nauzeu, infekciu, zimnicu, krvácanie, vracanie, trombocytopeniu, únavu, bolesť hlavy, stomatitídu, hnačku, bolesť brucha a neutropéniu. V štúdií B1761031 s monoterapiou patrili medzi najčastejšie nežiaduce liekové reakcie (> 30 %) infekcia (50,0 %), febrilná neutropénia (40,0 %) a krvácanie (32,0 %).

Najčastejšie nežiaduce liekové reakcie (≥ 1 %), ktoré viedli k trvalému ukončeniu liečby v štúdií s kombinovanou liečbou, boli trombocytopenia, VOD, krvácanie a infekcia. Najčastejšie nežiaduce liekové reakcie (≥ 1 %), ktoré viedli k trvalému ukončeniu liečby v štúdiách s monoterapiou (štúdie 201/202/203), boli infekcia, krvácanie, multiorgánové zlyhanie a VOD. Nežiaduce liekové reakcie, ktoré viedli k trvalému ukončeniu liečby v štúdií B1761031 s monoterapiou, boli infekcia a pyrexia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich liekových reakcií

Nežiaduce liekové reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov (SOC) a kategórií frekvencie definovaných pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencie sú nežiaduce liekové reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5. Vybrané nežiaduce liekové reakcie u pacientov, ktorí dostávali MYLOTARG v štúdií s kombinovanou liečbou (ALFA-0701)**

Trieda orgánových systémov Frekvencia Preferovaný termín	MYLOTARG + daunorubicín + cytarabín (N = 131)		daunorubicín + cytarabín (N = 137)	
	Všetky stupne %	Stupeň 3/4 %	Všetky stupne %	Stupeň 3/4 %
Infekcie a nákazy				
<i>Veľmi časté</i>				
Infekcia ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Poruchy ciev				
<i>Veľmi časté</i>				
Krvácanie ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Poruchy pečene a žlčových ciest				
<i>Časté</i>				
Venookluzívna choroba pečene ^c	4,6	2,3	1,5	1,5
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				

<i>Veľmi časté</i>				
Znížená hladina hemoglobínu	100	86,2	100	89,7
Znížený počet trombocytov	100	100	100	100
Znížený počet leukocytov	100	100	99,3	99,3
Znížený počet (absolútny) lymfocytov	98,5	90,7	97,8	89,6
Znížený počet neutrofilov	97,7	96,1	98,5	97,0
Hyperglykémia	92,0	19,2	91,1	17,8
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)	89,2	14,0	73,9	9,0
Predĺžený protrombínový čas	84,8	3,3	89,1	0
Predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas	80,0	6,4	57,5	5,5
Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy	79,7	13,3	68,9	5,3
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT)	78,3	10,9	81,3	15,7
Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	51,6	7,1	50,8	3,8
Hyperurikémia	32,5	2,6	28,5	0

Skratky: N = počet pacientov; PT = preferovaný termín.

*Vrátane smrteľného následku.

**V tejto štúdii s novodiagnostikovanou AML boli zozbierané iba vybrané údaje o bezpečnosti.

***Frekvencia je založená na laboratórnych hodnotách (stupeň podľa NCI CTCAE v4.03).

^a. Infekcia zahŕňa sepsu a bakteriémiu (53,4 %), mykotickú infekciu (15,3 %), infekciu dolných dýchacích ciest (5,3 %), bakteriálnu infekciu (9,2 %), gastrointestinálnu infekciu (8,4 %), infekciu kože (2,3 %) a iné infekcie (28,4 %).

^b. Krvácanie zahŕňa krvácanie do centrálného nervového systému (3,1 %), krvácanie do hornej časti gastrointestinálneho traktu (33,6 %), krvácanie do dolnej časti gastrointestinálneho traktu (17,6 %), krvácanie do podkožia (60,3 %), iné krvácanie (64,9 %) a krvácanie z nosa (62,6 %).

^c. Venookluzívna choroba pečene zahŕňa nasledovné hlásené PT: venookluzívna choroba a venookluzívna choroba pečene*.

Tabuľka 6. Nežiaduce liekové reakcie u pacientov, ktorí dostávali MYLOTARG v štúdiách s monoterapiou^{*}, a nežiaduce reakcie hlásené po uvedení na trh**

Trieda orgánových systémov <i>Frekvencia</i> Preferovaný termín	Všetky stupne %	Stupeň 3/4 %
Infekcie a nákazy		
<i>Veľmi časté</i>		
Infekcia ^{*a}	68,2	32,8
Poruchy krvi a lymfatického systému		
<i>Veľmi časté</i>		
Febrilná neutropénia	19,1	11,6
Trombocytopénia ^b	48,4	48,0
Neutropénia ^c	30,3	29,2
Anémia ^d	27,1	24,2
Leukopénia ^c	26,7	26,7
<i>Časté</i>		
Pancytopenia ^f	5,0	4,3
Lymfopénia ^g	3,6	3,2
Poruchy imunitného systému		
<i>Časté</i>		
Reakcia súvisiaca s infúziou ^h	7,6	3,6
Poruchy metabolizmu a výživy		
<i>Veľmi časté</i>		
Hyperglykémia ⁱ	11,2	6,9
Znížená chuť do jedla	27,1	6,1
<i>Časté</i>		
Syndróm nádorového rozpadu ^{**}	2,5	1,8
Poruchy nervového systému		
<i>Veľmi časté</i>		
Bolesť hlavy	38,3	12,3
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
<i>Veľmi časté</i>		
Tachykardia ^j	13,0	4,3
Poruchy ciev		
<i>Veľmi časté</i>		
Krvácanie ^{*k}	67,1	23,8
Hypotenzia ^l	20,2	14,8
Hypertenzia ^m	17,3	10,5
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
<i>Veľmi časté</i>		
Dyspnoe ⁿ	27,4	12,6
<i>Neznáme</i>		
Intersticiálna pneumónia [*]		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
<i>Veľmi časté</i>		
Vracanie	60,6	33,6
Hnačka	33,9	14,8
Bolesť brucha ^o	33,2	7,2
Nevoľnosť	71,1	39,3
Stomatitída ^p	36,1	12,3
Zápcha	25,3	5,0
<i>Časté</i>		
Ascites	2,9	0,4
Dyspepsia	8,7	1,1
Ezofagitída	1,8	0,7
<i>Neznáme</i>		
Neutropenická kolitída [*]		
Poruchy pečene a žlčových ciest		
<i>Veľmi časté</i>		
Zvýšené hladiny transamináz ^q	24,5	18,8
Hyperbilirubinémia ^r	13,0	10,5

Trieda orgánových systémov Frekvencia Preferovaný termín	Všetky stupne %	Stupeň 3/4 %
<i>Časté</i>		
Venookluzívna choroba pečene ^{*s}	2,9	1,1
Hepatomegália	2,5	0,7
Žltacka	2,2	1,1
Abnormálna funkcia pečene ^t	2,5	1,4
Zvýšená hladina gamma-glutamyltransferázy	1,8	0,7
<i>Menej časté</i>		
Zlyhanie pečene ^{*#}	0,4	0,4
Buddov-Chiariho syndróm [#]	0,4	0,4
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
<i>Veľmi časté</i>		
Vyrážka ^u	19,9	5,8
<i>Časté</i>		
Erytém ^v	9,4	2,2
Pruritus	5,4	0,4
Poruchy obličiek a močových ciest		
<i>Neznáme</i>		
Hemoragická cystitída [*]		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
<i>Veľmi časté</i>		
Pyrexia ^w	82,7	52,3
Edém ^x	21,3	3,2
Únava ^y	41,2	11,2
Zimnica	67,9	17,3
<i>Časté</i>		
Multiorgánové zlyhanie [*]	2,2	0,7
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
<i>Veľmi časté</i>		
Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	16,6	7,2
<i>Časté</i>		
Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi	8,7	6,1

*Vrátane smrteľného následku.

**Vrátane smrteľných nežiaducich liekových reakcií po uvedení lieku na trh.

***MYLOTARG v liečbe relapsujúcej AML (9 mg/m²) (štúdie 201/202/203).

[#]Jednotlivé prípady.

Skratka: PT = preferované termíny.

^a Infekcia zahŕňa sepsu a bakteriémiu (25,6 %), mykotickú infekciu (10,5 %), infekciu dolných dýchacích ciest (13,0 %), infekciu horných dýchacích ciest (4,3 %), bakteriálnu infekciu (3,6 %), vírusovú infekciu (24,2 %), gastrointestinálnu infekciu (3,3 %), infekciu kože (7,9 %) a iné infekcie (19,5 %). Po uvedení lieku na trh boli taktiež hlásené (kategória frekvencie neznáma) mykotické infekcie pľúc vrátane pľúcnej mykózy a pneumónie spôsobenej mikroorganizmom *Pneumocystis jirovecii*^{*} a bakteriálne infekcie vrátane infekcie baktériou *Stenotrophomonas*.

^b Trombocytopenia zahŕňa nasledovné hlásené PT: znížený počet trombocytov a trombocytopeniu^{*}.

^c Neutropénia zahŕňa nasledovné hlásené PT: neutropéniu, granulocytopeniu a znížený počet neutrofilov.

^d Anémia zahŕňa nasledovné hlásené PT: anémiu a zníženú hladinu hemoglobínu.

^e Leukopénia zahŕňa nasledovné hlásené PT: leukopéniu a znížený počet leukocytov.

^f Pancytopenia zahŕňa nasledovné hlásené PT: pancytopeniu a zlyhanie kostnej drene.

^g Lymfopénia zahŕňa nasledovné hlásené PT: lymfopéniu a znížený počet lymfocytov.

^h Reakcia súvisiaca s infúziou zahŕňa nasledovné hlásené PT: reakciu súvisiacu s infúziou, urtikáriu, precitlivosť, bronchospazmus, precitlivosť na lieky a urtikáriu v mieste vpichu[#].

ⁱ Hyperglykémia zahŕňa nasledovné hlásené PT: hyperglykémiu a zvýšenú hladinu glukózy v krvi[#].

^j Tachykardia zahŕňa nasledovné hlásené PT: tachykardiu, sínusovú tachykardiu, zrýchlenú frekvenciu srdca[#] a supraventrikulárnu tachykardiu[#].

^k Krvácanie zahŕňa krvácanie do centrálného nervového systému (5,1 %), krvácanie do hornej časti gastrointestinálneho traktu (21,3 %), krvácanie do dolnej časti gastrointestinálneho traktu (15,2 %), krvácanie do podkožia (28,5 %), iné krvácanie (32,9 %) a krvácanie z nosa (28,5 %).

^l Hypotenzia zahŕňa nasledovné hlásené PT: hypotenziu a znížený krvný tlak.

^m Hypertenzia zahŕňa nasledovné hlásené PT: hypertenziu a zvýšený krvný tlak.

ⁿ Dýchavičnosť zahŕňa nasledovné hlásené PT: dýchavičnosť a námahovú dýchavičnosť.

^o Bolesť brucha zahŕňa nasledovné hlásené PT: bolesť brucha, bolesť v hypogastriu, bolesť v epigastriu, brušný

diskomfort a citlivosť brucha.

- ^p. Stomatitída zahŕňa nasledovné hlásené PT: zápal slizníc, orofaryngeálnu bolesť, stomatitídu, ulceráciu v ústnej dutine, bolesť ústnej dutiny, pľuzgiere na sliznici úst, aftóznou stomatitídu, ulceráciu jazyka, bolesť jazyka, orálny slizničný erytém, glositídu[#] a orofaryngeálne pľuzgiere[#].
- ^q. Zvýšené hladiny transamináz zahŕňajú nasledovné hlásené PT: zvýšené hladiny transamináz, hepatocelulárne poškodenie, zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy a zvýšené hladiny pečeneých enzýmov.
- ^r. Hyperbilirubinémia zahŕňa nasledovné hlásené PT: zvýšenú hladinu bilirubínu v krvi a hyperbilirubinémiu.
- ^s. Venookluzívna choroba pečene zahŕňa nasledovné hlásené PT: venookluzívnu chorobu a venookluzívnu chorobu pečene^{*#}.
- ^t. Abnormálna funkcia pečene zahŕňa nasledovné hlásené PT: abnormálne výsledky pečeneých testov a abnormálna funkcia pečene.
- ^u. Vyrážka zahŕňa nasledovné hlásené PT: vyrážku, dermatitídu[#], alergickú dermatitídu[#], bulóznou dermatitídu, kontaktnú dermatitídu, exfoliatívnu dermatitídu[#], liekový kožný výsev, alergický pruritus[#] a erytematóznou vyrážku[#], makulárnu vyrážku[#], makulopapulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, vezikulárnu vyrážku[#].
- ^v. Erytém zahŕňa nasledovné hlásené PT: erytém v mieste zavedenia katétra, erytém a erytém v mieste infúzie[#].
- ^w. Pyrexia zahŕňa nasledovné hlásené PT: pyrexiiu, zvýšenú telesnú teplotu a hypertermiu.
- ^x. Edém zahŕňa nasledovné hlásené PT: edém, edém tváre, periférny edém, opuch tváre, generalizovaný edém a periorbitálny edém.
- ^y. Únava zahŕňa nasledovné hlásené PT: únavu, asténiu, letargiu a malátnosť.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hepatotoxicita vrátane VOD/SOS pečene

V štúdií s kombinovanou liečbou boli zaznamenané prípady VOD a laboratórne odchýlky pečeneých testov. Ďalšia charakterizácia hepatotoxických nežiaducich reakcií je poskytnutá zo štúdií s monoterapiou.

V štúdií s kombinovanou liečbou (N = 131) bola VOD hlásená u 6 (4,6 %) pacientov počas alebo po liečbe, 2 (1,5 %) z týchto reakcií boli smrteľné (pozri tabuľku 5). K piatim (3,8 %) týmto VOD reakciám došlo do 28 dní od akejkoľvek dávky gemtuzumab ozogamicínu. Jedna udalosť VOD sa vyskytla po viac ako 28 dňoch od poslednej dávky gemtuzumab ozogamicínu a jedna z týchto udalostí sa vyskytla niekoľko dní po začatí prípravného režimu pred HSCT. Medián času od poslednej dávky gemtuzumab ozogamicínu do začiatku VOD bol 9 dní (rozsah: 2 – 298 dní). VOD bola taktiež hlásená aj u 2 pacientov, ktorí dostávali MYLOTARG ako následnú liečbu po relapse AML po chemoterapii v kontrolnom ramene štúdie s kombinovanou liečbou. Obaja títo pacienti mali VOD viac ako 28 dní po poslednej dávke gemtuzumab ozogamicínu. Jeden z týchto pacientov mal VOD 25 dní po následnej HSCT.

V štúdií B1761031 s monoterapiou neboli u žiadneho pacienta hlásené VOD udalosti.

U 1 (2,0 %) pacienta však došlo k smrteľnému syndrómu presakovania kapilár s príznakmi konzistentnými s VOD (ascites a hyperbilirubinémia). Udalosti hepatotoxicity 3. stupňa zahŕňali zvýšenú hladinu gama-glutamyltransferázy (4,0 %), zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy (2,0 %), zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy (2,0 %), hypoalbuminémiu (2,0 %) a zvýšené hladiny transaminázy (2,0 %). U žiadneho pacienta nedošlo k hepatotoxicite 4. ani 5. stupňa.

Na základe analýzy možných rizikových faktorov bola u dospelých pacientov, ktorým bol podávaný nefrakcionovaný MYLOTARG ako monoterapia, a pacientov, ktorí podstúpili HSCT pred expozíciou gemtuzumab ozogamicínu, 2,6-násobne vyššia pravdepodobnosť (95 % interval spoľahlivosti [CI]: 1,448; 4,769) rozvoja VOD v porovnaní s pacientmi, ktorí nepodstúpili HSCT pred liečbou gemtuzumab ozogamicínom. U pacientov, ktorí podstúpili HSCT po liečbe gemtuzumab ozogamicínom, bola 2,9-násobne vyššia pravdepodobnosť (95 % CI: 1,502; 5,636) rozvoja VOD v porovnaní s pacientmi, ktorí nepodstúpili HSCT po liečbe s gemtuzumab ozogamicínom. U pacientov so strednou/závažnou poruchou funkcie pečene pri vstupe do štúdie bola 8,7-krát vyššia pravdepodobnosť (95 % CI: 1,879; 39,862) rozvoja VOD v porovnaní s pacientmi bez strednej/závažnej poruchy funkcie pečene pri vstupe do štúdie.

Pacienti musia byť sledovaní na hepatotoxicitu, ako je odporúčané v časti 4.4. Manažment prejavov alebo príznakov hepatálnej toxicity môže vyžadovať prerušenie dávky alebo ukončenie podávania MYLOTARGU (pozri časť 4.2).

V štúdií s kombinovanou liečbou u pacientov s predtým neliečenou *de novo* AML, ktorí boli liečení frakcionovanými dávkami gemtuzumab ozogamicínu v kombinácii s chemoterapiou, bolo pozorované zníženie počtu leukocytov stupňa 3/4 u 131 (100 %) pacientov, zníženie počtu neutrofilov stupňa 3/4 u 124 (96,1 %) pacientov a zníženie počtu trombocytov stupňa 3/4 u 131 (100 %) pacientov.

Počas indukčnej fázy sa u 109 (83,2 %) pacientov vrátil počet trombocytov na hodnotu 50 000/mm³ a u 99 (75,6 %) sa vrátil na hodnotu 100 000/mm³. Medián času obnovy počtu trombocytov na hodnotu 50 000/mm³ bol 34 dní a na hodnotu 100 000/mm³ 35 dní. Počas konsolidačnej fázy 1 sa u 92 (94,8 %) pacientov vrátil počet trombocytov na hodnotu 50 000/mm³ a u 71 (73,2 %) sa vrátil na hodnotu 100 000/mm³. Medián času obnovy počtu trombocytov na hodnotu 50 000/mm³ bol 32 dní a na hodnotu 100 000/mm³ 35 dní. Počas konsolidačnej fázy 2 sa u 80 (97,6 %) pacientov vrátil počet trombocytov na hodnotu 50 000/mm³ a u 70 (85,4 %) sa vrátil na hodnotu 100 000/mm³. Medián času obnovy počtu trombocytov na hodnotu 50 000/mm³ bol 36,5 dní a na hodnotu 100 000/mm³ 43 dní.

U 22 (20,4 %) pacientov s odpoveďou (CR a neúplná obnova počtu trombocytov [CRp]) sa vyskytla trombocytopenia s počtom trombocytov < 50 000/mm³ pretrvávajúca 45 dní po zahájení liečby. Počet pacientov s pretrvávajúcou trombocytopéniou zostal podobný v priebehu liečebných fáz (8 [7,4 %] pacientov v indukčnej fáze a 8 [8,5 %] pacientov v konsolidačnej fáze 1 a 10 [13,2 %] pacientov v konsolidačnej fáze 2).

Počas indukčnej fázy bol u 121 (92,4 %) pacientov zdokumentovaný návrat absolútneho počtu neutrofilov (ANC – absolute neutrophil count) na 500/mm³ a u 118 (90,1 %) na 1 000/mm³. Medián času obnovy počtu neutrofilov na ANC 500/mm³ a 1 000/mm³ bol 25 dní. Počas konsolidačnej fázy 1 liečby sa u 94 (96,9 %) pacientov vrátil počet neutrofilov na hodnotu 500/mm³ a u 91 (94 %) pacientov sa vrátil na hodnotu 1 000/mm³. Medián času obnovy ANC na hodnotu 500/mm³ bol 21 dní a na hodnotu 1 000/mm³ 25 dní. Počas konsolidačnej fázy 2 liečby sa u 80 (97,6 %) pacientov vrátil počet neutrofilov na hodnotu 500/mm³ a u 79 (96,3 %) pacientov sa vrátil na hodnotu 1 000/mm³. Medián času obnovy neutrofilov na hodnotu ANC 500/mm³ bol 22 dní a na hodnotu 1 000/mm³ 27 dní.

V štúdií s kombinovanou liečbou malo 102 (77,9 %) pacientov s *de novo* AML liečených frakcionovanými dávkami gemtuzumab ozogamicínu v kombinácii s chemoterapiou (N = 131) závažné infekcie (stupeň ≥ 3) akejkoľvek príčiny. Úmrtie súvisiace s liečbou v dôsledku septického šoku bolo hlásené u 1 (0,8 %) pacienta. Smrteľná závažná infekcia bola hlásená u 2 (1,53 %) pacientov v ramene MYLOTARGU a u 4 (2,92 %) pacientov v kontrolnom ramene.

V štúdií s kombinovanou liečbou (N = 131) boli krvácavé/hemoragické reakcie všetkých stupňov hlásené u 118 (90,1 %) a krvácavé/hemoragické príhody stupňa 3/4 u 27 (20,6 %) pacientov. Najčastejšími krvácavými/hemoragickými reakciami stupňa 3 boli hemateméza (3,1 %), hemoptýza (3,1 %) a hematúria (2,3 %). Krvácavé/hemoragické reakcie stupňa 4 boli hlásené u 4 (3,1 %) pacientov (gastrointestinálne krvácanie, krvácanie a pľúcne alveolárne krvácanie [2 pacienti]). Smrteľné krvácavé/hemoragické reakcie boli hlásené u 3 (2,3 %) pacientov (cerebrálny hematóm, intrakraniálny hematóm a subdurálny hematóm).

V štúdií B1761031 s monoterapiou (N = 50) boli hlásené infekcie 3./4. stupňa u 10 (20 %) pacientov. Najčastejšie (≥ 5,0 %) hlásené infekcie 3./4. stupňa boli sepsa a pneumónia, každá u 3 (6,0 %) pacientov. Šesť (6) (12,0 %) pacientov malo infekciu 5. stupňa (sepsa u 4 [8,0 %], atypická pneumónia a pneumónia COVID-19, každá u 1 [2,0 %] pacienta). Udalosti krvácania/hemorágie všetkých stupňov boli hlásené u 16 (32,0 %) pacientov. Udalosti hemorágie 3./4. stupňa sa vyskytli u 2 (4,0 %) pacientov (u 1 pacienta žalúdočné krvácanie 3. stupňa a u 1 pacienta traumatické intrakraniálne krvácanie 4. stupňa). Nehlásili sa žiadne smrteľné udalosti krvácania/hemorágie.

Manažment pacientov so závažnou infekciou, krvácaním/hemorágiou alebo inými následkami myelosupresie vrátane závažnej neutropénie alebo perzistentnej trombocytopenie môže vyžadovať odloženie dávky alebo trvalé ukončenie podávania MYLOTARGU (pozri časti 4.2 a 4.4).

Imunogenicita

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj tu existuje možnosť imunogenity.

Protilieková protilátka (ADA) proti MYLOTARGU sa hodnotila pomocou elektrochemiluminiscenčnej (ECL) metódy. Pre pacientov, ktorých ADA vzorky sa testovali ako pozitívne, sa vyvinul bunkový test na meranie neutralizačnej protilátky (NAb) proti MYLOTARGU.

V štúdií B1761031 s monoterapiou u 50 liečených dospelých pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou CD33-pozitívnou AML bola incidencia ADA 12,0 % (6/50) a incidencia NAb bola 2,0 % (1/50). Prítomnosť ADA nemala žiadne štatisticky významné ani klinicky významné účinky na PK celkovej protilátky hP67.6 alebo konjugovaného kalicheamicínu. U žiadneho z pacientov nedošlo k anafylaxii, precitlivenosti, ani iným klinickým následkom v súvislosti s ADA. Nezistil sa žiadny dôkaz, že by sa prítomnosť ADA priamo spájala s akýmkoľvek potenciálnymi bezpečnostnými problémami.

V časti štúdie MyeChild 01 stanovujúcej dávku u 54 liečených pediatrických pacientov vo veku ≥ 12 mesiacov s novodiagnostikovanou AML bola celková incidencia ADA vo všetkých kohortách 2 % (1/49). U pacienta pozitívneho na ADA neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti osobitného záujmu (AESI) súvisiace s infúziou.

Detekcia ADA je vysoko závislá od senzitivity a špecifickosti testu. Incidencia positivity protilátok v teste môže byť ovplyvnená viacerými faktormi vrátane metodológie testu, koncentrácií gentuzumab ozogamicínu v obehu, zaobchádzania so vzorkami, času odberu vzoriek, sprievodných terapií, a základnej choroby. Z týchto dôvodov môže byť porovnanie výskytu protilátok proti gentuzumab ozogamicínu s výskytom protilátok proti iným liekom zavádzajúce.

Pediatrická populácia

Predtým neliečená AML

Bezpečnosť a účinnosť MYLOTARGU u detí a dospievajúcich s predtým neliečenou AML mladších ako 15 rokov nebola stanovená (pozri časť 4.2).

V dokončenej randomizovanej pediatrickej štúdií fázy 3 AAML0531 (pozri časť 5.1) skúmajúcej gentuzumab ozogamicín v kombinácii s intenzívnou liečbou prvej línie u 1 063 novodiagnostikovaných detí (93,7 % pacientov vo veku < 18 rokov) a mladých dospelých (6,3 % pacientov) s de novo AML vo veku 0 až 29 rokov bol bezpečnostný profil podobný tomu, ktorý bol pozorovaný v iných štúdiách skúmajúcich gentuzumab ozogamicín v kombinácii s intenzívnou chemoterapiou u dospelých pacientov s de novo AML. Avšak optimálna dávka gentuzumab ozogamicínu pre pediatrických pacientov nebola stanovená, keďže v štúdií AAML0531 bol počas druhého intenzifikačného obdobia, po druhej dávke gentuzumab ozogamicínu, u väčšej časti pacientov v ramene s gentuzumab ozogamicínom zaznamenaný predĺžený čas obnovy počtu neutrofilov (> 59 dní) v porovnaní s porovnávacím ramenom (21,0 % oproti 11,5 %) a viac pacientov zomrelo počas remisie (5,5 % oproti 2,8 %).

V časti pediatrickej štúdie MyeChild 01 stanovujúcej dávku (pozri časť 5.1), v ktorej sa skúmal gentuzumab ozogamicín v kombinácii s indukčnou liečbou (cytarabín plus mitoxantrón alebo lipozomálny daunorubicín) u 54 detí vo veku ≥ 12 mesiacov s novodiagnostikovanou AML bol bezpečnostný profil podobný profilu, ktorý sa pozoroval v iných štúdiách gentuzumab ozogamicínu v kombinácii s intenzívnou chemoterapiou u dospelých a pediatrických pacientov s de novo AML. Miera infekcie bola pre všetky stupne 57,4 %. Najčastejšie hlásené ADR ≥ 3 . stupňa pre všetky kohorty boli febrilná neutropénia (92,6 %), trombocytopenia (90,7 %), neutropénia (87,0 %) a anémia

(83,3 %). Najčastejšie hlásené závažné ADR pre všetky kohorty boli febrilná neutropénia (29,6 %) a infekcia (14,8 %). Ku závažnej febrilnej neutropénii došlo u 13,3 % pacientov v kohorte 1, 15,0 % pacientov v kohorte 2 a 57,9 % pacientov v kohorte 3. Na 45. deň po fáze 1 alebo fáze 2 sa u 27,8 % pacientov neobnovil počet neutrofilov na $1\,000/\text{mm}^3$ a u 11,1 % pacientov sa neobnovil počet krvných doštičiek nezávislý od transfúzie na $80\,000/\text{mm}^3$ z dôvodu zdokumentovanej aplázie/hypoplázie kostnej drene. K VOD došlo počas postransplantačného obdobia u 13 % pacientov. Fatálna VOD bola pozorovaná u 1,9 % pacientov.

Relapsujúca alebo refraktérna AML

Bezpečnosť a účinnosť MYLOTARGU u pediatrických pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou AML neboli stanovené (pozri časti 4.1 a 4.2).

Výsledky bezpečnosti zaznamenané na základe systematického prieskumu literatúry o štúdiách hodnotiacich MYLOTARG u pediatrických pacientov (pozri časť 5.1) sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7. Výsledky bezpečnosti zaznamenané na základe systematického prieskumu literatúry u pediatrických pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou AML, ktorí dostávali MYLOTARG

	Monoterapia						Kombinácia ^a					
	Frakcionovaný ^b MYLOTARG			Nefrakcionovaný ^b MYLOTARG			Frakcionovaný ^b MYLOTARG			Nefrakcionovaný ^b MYLOTARG		
	Počet štúdií	N na jednu štúdiu (rozsah)	Miera ^c (%)	Počet štúdií	N na jednu štúdiu (rozsah)	Mie-ra (%)	Počet štúdií	N na jednu štúdiu (rozsah)	Mie-ra (%)	Počet štúdií	N na jednu štúdiu (rozsah)	Mie-ra (%)
VOD	1	6	0	10	5, 30	6,8	2	3, 17	0	5	5, 84	4,4
VOD po HSCT	Nehlásené			5	4, 14	19,1	2	3, 8	0	2	12, 28	14,7
Úmrtie ^d	1	6	0	4	6, 29	10,8	Nehlásené			3	5, 45	6,5
Infekcia	5 štúdií; N na jednu štúdiu (rozsah) 12 – 30; 28,4 %						4 štúdie; N na jednu štúdiu (rozsah) 12 – 84; 42,2 %					
Myelosupresia ^e	Takmer u všetkých pacientov (> 90 %) došlo vo všetkých štúdiách k myelosupresii											

a: Keď sa MYLOTARG podával v kombinácii, súčasťou študovanej kombinácie bol cytarabín v 8 z 9 štúdií.

b: Frakcionované dávky MYLOTARGU odkazujú na dávku 3 mg/m² v dňoch 1, 4, 7. Nefrakcionované dávky MYLOTARGU odkazujú na 2 dávky počas cyklu (celková dávka v rozsahu 1,8 mg/m² – 9 mg/m²) s najmenej 14-dňovým odstupom.

c: Miery v rámci jednotlivých štúdií sa stanovili použitím metódy „inverse variance weighting” s fixnými účinkami. Pomery sa transformovali použitím dvojitej transformácie funkcie arcsin podľa Freemana-Tukeyho a to pred kombinovaním štúdií a odhadovaná miera po kombinovaní štúdií sa spätne transformovala použitím harmonického priemeru veľkostí vzoriek štúdií.

d: Do 30 dní od poslednej dávky MYLOTARGU.

e: V prípade, že bol analyzovaný, medián doby do zotavenia (definovaný ako 20 x 10⁹/l alebo 50 x 10⁹/l pre trombocyty a 0,5 x 10⁹/l pre neutrofilý) bol v rozsahu 42 – 48 dní pre trombocyty a 30 – 37 dní pre neutrofilý.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania MYLOTARGOM v klinickej praxi. Jednorazové dávky u dospelých vyššie ako 9 mg/m² neboli testované. Liečba predávkovania MYLOTARGOM má pozostávať zo všeobecných podporných opatrení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FX02

Mechanizmus účinku

Gemtuzumab ozogamicín je ADC namierený proti CD33. Gemtuzumab je humanizovaná protilátka imunoglobulínovej triedy G podtypu 4 (IgG4), ktorá špecificky rozpoznáva ľudský antigén CD33. Protilátka sa špecificky viaže na antigén CD33, adhezívny proteín závislý od kyseliny sialovej, ktorý sa nachádza na povrchu myeloidných leukemických blastov a nezrelých normálnych buniek myelomonocytového pôvodu, ale nie na normálnych krvotvorných kmeňových bunkách. Malá molekula, N-acetyl-gama-kalicheamicín, je cytotoxický polosyntetický prírodný produkt. N-acetyl-gama-kalicheamicín je kovalentne naviazaný na protilátku pomocou spojovacej molekuly AcBut (kyselina 4-(4-acetylfenoxi)-butánová). Neklinické údaje naznačujú, že protinádorová aktivita gemtuzumab ozogamicínu je spôsobená väzbou ADC na nádorové bunky exprimujúce CD33 s následnou internalizáciou komplexu ADC-CD33 a uvoľnením N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazidu vo vnútri bunky hydrolytickým štiepením spojovacej molekuly. Aktivácia N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazidu indukuje zlomy v dvojvláknovej DNA a následne zastavenie bunkového cyklu a apoptotickú bunkovú smrť.

Predpokladá sa, že na maximálne dodanie kalicheamicínu do leukemických blastových buniek je potrebná saturácia vysokého percenta antigénnych miest CD33. Viaceré monoterapeutické štúdie merali saturáciu CD33 po podaní MYLOTARGU u pacientov s relapsujúcou a refraktérnou AML. Vo všetkých štúdiách bola pozorovaná takmer maximálna periférna saturácia CD33 po každom podaní MYLOTARGU na úrovni dávky 2 mg/m² a vyšších dávok, čo naznačuje, že nízka dávka gemtuzumab ozogamicínu je dostatočná na vyviazanie všetkých dostupných miest CD33.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia ALFA-0701 u predtým neliečených pacientov s de novo AML

Účinnosť a bezpečnosť MYLOTARGU boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdii fázy 3 porovnávajúcej prídanie MYLOTARGU k štandardnému chemoterapeutickému indukčnému režimu pozostávajúcemu z daunorubicínu a cytarabínu (DA) v porovnaní so samotným DA. Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku 50 až 70 rokov s predtým neliečenou *de novo* AML (štúdia ALFA-0701). Pacienti s akútnou promyelocytovou leukémiou (APL, AML3) a pacienti s AML, ktorá vznikla na podklade myelodysplastického syndrómu (MDS) alebo pacienti so sekundárnou AML boli zo štúdie vylúčení.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez príhody (EFS). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali CR a CRp, prežívanie bez relapsu (RFS), celkové prežívanie (OS) a bezpečnosť kombinácie DA s alebo bez MYLOTARGU.

Celkovo bolo v tejto štúdii randomizovaných 271 pacientov, 135 bolo liečených indukčnou liečbou 3 + 7 DA plus 3 frakcionované 3 mg/m² dávky MYLOTARGU a 136 bolo liečených samotnou kombináciou 3 + 7 DA (pozri časť 4.2). Druhá fáza indukčnej liečby s DA, ale bez MYLOTARGU bola povolená bez ohľadu na rameno randomizácie. Pacientom v oboch ramenách, ktorým nebola podaná druhá fáza indukčnej liečby a nedosiahli CR po indukcii, mohla byť podaná záchranná fáza pozostávajúca z idarubicínu, AraC a faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (G-CSF).

Pacienti v CR alebo CRp dostali konsolidačnú liečbu v 2 fázach, ktorá zahŕňala DNR a AraC s alebo bez MYLOTARGU podľa ich počiatočnej randomizácie. Pacienti, ktorí dosiahli remisiu, boli

tiež vhodní na alogénnu transplantáciu. Medzi poslednou dávkou MYLOTARGU a transplantáciou bol odporúčaný interval najmenej 2 mesiace.

Celkovo bol medián veku pacientov 62 rokov (rozsah 50 až 70 rokov) a väčšina pacientov (87,8 %) mala vstupný výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 až 1. Vstupné charakteristiky boli v liečebných ramenách podobné s výnimkou pohlavia, keďže vyššie percento mužov bolo zaradených do ramena MYLOTARGU (54,8 %) ako do ramena len s DA (44,1 %). Celkovo bola u 59,0 % pacientov podľa klasifikácie rizika podľa National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a u 65,3 % pacientov podľa klasifikácie rizika podľa European LeukaemiaNet (ELN) 2010 zdokumentovaná priaznivá/stredne riziková choroba. Expresia CD33 na AML blastoch určená prietokovou cytometriou harmonizovanou z miestnych laboratórnych výsledkov bola celkovo stanovená u 194/271 (71,6 %) pacientov. U niekoľkých pacientov (13,7 %) bola expresia CD33 nízka (menej ako 30 % blastov).

Štúdia splnila svoj primárny cieľ preukázať, že pridanie MYLOTARGU vo frakcionovaných dávkach ($3 \text{ mg/m}^2 \times 3$ dávky) k štandardnej indukčnej chemoterapii u pacientov s predtým neliečenou *de novo* AML viedlo k štatisticky významnému a klinicky významnému zlepšeniu EFS. Medián EFS bol v ramene MYLOTARGU 17,3 mesiaca (95 % CI: 13,4; 30,0) oproti 9,5 mesiacom (95 % CI: 8,1; 12,0) v ramene len s DA; miera rizika (HR) 0,562 (95 % CI: 0,415; 0,762); 2-stranná hodnota $p = 0,0002$ podľa log-rank testu. Údaje o účinnosti zo štúdie ALFA-0701 sú zhrnuté v tabuľke 8 a Kaplan-Meierova krivka pre EFS je zobrazená na obrázku 1.

Tabuľka 8. Údaje o účinnosti zo štúdie ALFA-0701 (populácia s mITT)

	MYLOTARG + daunorubicín + cytarabín	daunorubicín + cytarabín
Prežívanie bez príhody (podľa investigátora)	N = 135	N = 136
Počet príhod, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Medián EFS v mesiacoch [95 % CI] ^a	17,3 [13,4; 30,0]	9,5 [8,1; 12,0]
Pravdepodobnosť 2-ročného EFS [95 % CI] ^b	42,1 [32,9; 51,0]	18,2 [11,1; 26,7]
Pravdepodobnosť 3-ročného EFS [95 % CI] ^b	39,8 [30,2; 49,3]	13,6 [5,8; 24,8]
Miera rizika [95 % CI] ^c	0,562 [0,415; 0,762]	
p-hodnota ^d	0,0002	
Prežívanie bez relapsu (podľa investigátora)	N = 110	N = 100
Počet príhod, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Medián RFS v mesiacoch [95 % CI] ^a	28,0 [16,3; NE]	11,4 [10,0; 14,4]
Miera rizika [95 % CI] ^c	0,526 [0,362; 0,764]	
p-hodnota ^d	0,0006	
Celkové prežívanie	N = 135	N = 136
Počet úmrtí, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Medián OS v mesiacoch [95 % CI] ^a	27,5 [21,4; 45,6]	21,8 [15,5; 27,4]
Miera rizika [95 % CI] ^c	0,807 [0,596; 1,093]	
p-hodnota ^d	0,1646	
Miera odpovede (podľa investigátora)	N = 135	N = 136
Celková odpoveď % [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
Rozdiel rizík [95 % CI] ^f	7,95 [-3,79; 19,85]	
p-hodnota ^g	0,1457	

Na základe primárnej definície EFS: dátumy príhod (zlyhanie indukcie, relaps alebo smrť) stanovené na základe hodnotenia investigátora.

Populácia s mITT zahŕňala všetkých pacientov, ktorí boli randomizovaní, pokiaľ nebol stiahnutý súhlas pred začiatkom liečby, a ktorí boli analyzovaní podľa úvodného ramena randomizácie.

Skratky: CR = úplná remisia; CRp = úplná remisia s neúplnou obnovou počtu trombocytov; CI = interval spoľahlivosti; EFS = prežívanie bez príhody; mITT = modifikovaný úmysel liečiť; n = počet; N = počet; NE = neodhadnuteľné; OS = celkové prežívanie; RFS = prežívanie bez relapsu.

^a. Medián bol odhadnutý Kaplan-Meierovou metódou; CI je založený na Brookmeyer-Crowleyho metóde s log-log transformáciou.

^b. Odhadnutá z Kaplan-Meierovej krivky. Pravdepodobnosť (%) bola vypočítaná metódou „product-limit“; CI bol vypočítaný z log-log transformácie pravdepodobnosti prežitia použitím normálnej aproximácie a Greenwoodovho vzorca.

^c. Na základe Coxovho modelu proporcionálnych rizík v porovnaní s liečbou daunorubicínom + cytarabínom.

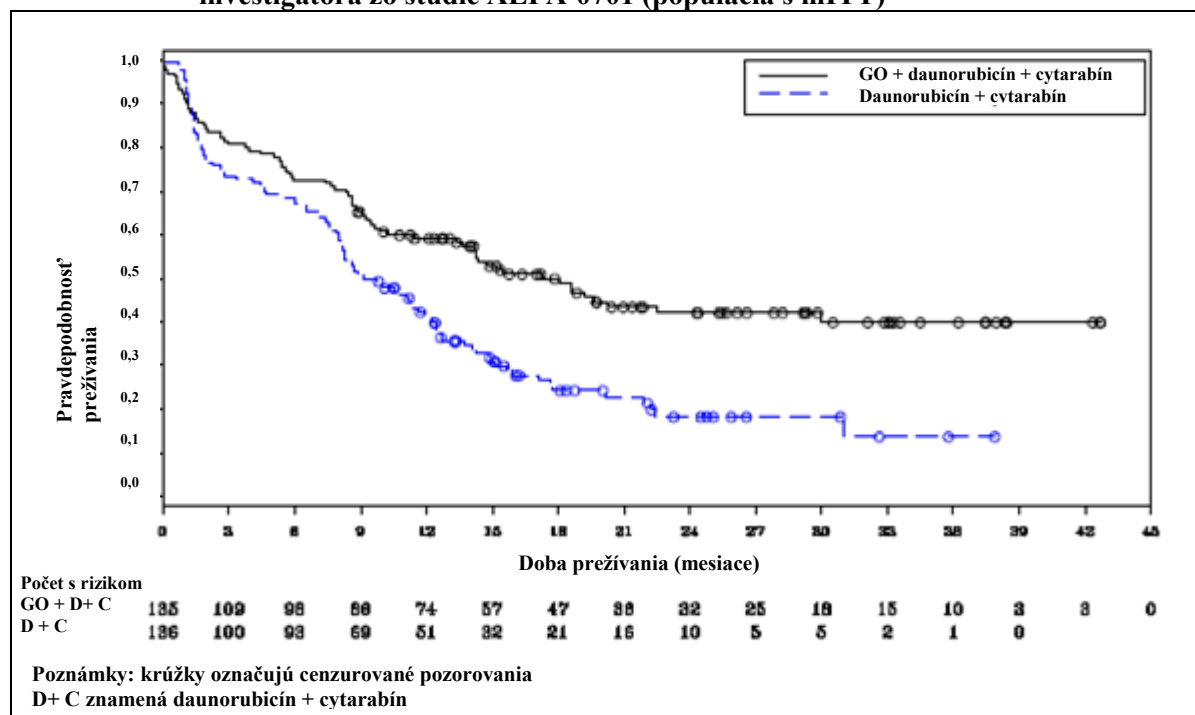
^d. 2-stranná p-hodnota podľa log-rank testu.

^e. Odpoveď definovaná ako CR + CRp.

^f. Rozdiel celkovej odpovede; CI na základe metódy Santnera a Snella.

^g. Na základe Fisherovho exaktného testu.

Obrázok 1. Kaplan-Meierova krivka prežívania bez príhod na základe hodnotenia investigátora zo štúdie ALFA-0701 (populácia s mITT)



Skratky: C = cytarabín; D = daunorubicín; GO = gemtuzumab ozogamicín; mITT = modifikovaný úmysel liečiť.

Použitie u pacientov s AML s nepriaznivou cytogenetikou

Podľa analýz podskupín zo štúdie ALFA-0701 nezlepšilo pridanie MYLOTARGU k štandardnej kombinovanej chemoterapii EFS v podskupine pacientov s nepriaznivou cytogenetikou (HR 1,11; 95 % CI: 0,63; 1,95). EFS a OS analyzované podľa klasifikácie cytogenetického rizika a podľa klasifikácie cytogenetického/molekulárneho rizika sú uvedené nižšie, v tabuľke 9 a tabuľke 10.

Tabuľka 9. Prežívanie bez príhody hodnotiace investigátorom podľa klasifikácie AML rizika zo štúdie ALFA-0701 (populácia mITT)

	MYLOTARG + daunorubicín + cytarabín	daunorubicín + cytarabín
Cytenetika (priaznivá/stredne nepriaznivá), N	94	95
Počet príhod, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Medián EFS v mesiacoch [95 % CI] ^a	22,5 [15,5; NE]	11,6 [8,3;13,7]
Miera rizika [95 % CI] ^b	0,460 [0,313; 0,676]	
p-hodnota ^c	< 0,0001	
Cytenetika (nepriaznivá), N	27	30
Počet príhod, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Medián EFS v mesiacoch [95 % CI] ^a	4,5 [1,1; 7,4]	2,8 [1,6; 8,7]
Miera rizika [95 % CI] ^b	1,111 [0,633; 1,949]	
p-hodnota ^c	0,7151	

	MYLOTARG + daunorubicín + cytarabín	daunorubicín + cytarabín
ELN (priaznivé/stredne nepriaznivé), N	86	91
Počet príhod, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Medián EFS v mesiacoch [95 % CI] ^a	22,5 [15,5; NE]	12,2 [8,5; 14,3]
Miera rizika [95 % CI] ^b	0,485 [0,325; 0,724]	
p-hodnota ^c	0,0003	
ELN (nepriaznivé), N	37	36
Počet príhod, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Medián EFS v mesiacoch [95 % CI] ^a	7,4 [3,7; 14,3]	4,0 [1,7; 8,6]
Miera rizika [95 % CI] ^b	0,720 [0,430; 1,205]	
p-hodnota ^c	0,2091	

Štúdia ALFA-0701 nebola navrhnutá na prospektívne hodnotenie prospešnosti MYLOTARGU v podskupinách. Analýzy sú prezentované len na opisné účely.

Na základe primárnej definície EFS: dátumy príhod (zlyhanie indukcie, relaps alebo smrť) stanovené na základe hodnotenia investigátora.

Populácia s mITT zahŕňala všetkých pacientov, ktorí boli randomizovaní, pokiaľ nebol stiahnutý súhlas pred začiatkom liečby, a ktorí boli analyzovaní podľa úvodného ramena randomizácie.

Skratky: AML = akútna myeloblastová leukémia; CI = interval spoľahlivosti; EFS = prežívanie bez príhody;

ELN = European LeukaemiaNet; mITT = modifikovaný úmysel liečiť; n = počet; N = počet; NE = neodhadnuteľné.

a. Medián bol odhadnutý Kaplan-Meierovou metódou; CI je založený na Brookmeyer-Crowleyho metóde s log-log transformáciou.

b. Na základe Coxovho modelu proporcionálnych rizík v porovnaní s liečbou daunorubicínom + cytarabínom.

c. 2-stranná p-hodnota podľa log-rank testu.

Tabuľka 10. Celkové prežívanie podľa klasifikácie AML rizika zo štúdie ALFA-0701 (populácia mITT)

	MYLOTARG + daunorubicín + cytarabín	daunorubicín + cytarabín
Cytogenetika (priaznivá/stredne nepriaznivá), N	94	95
Počet úmrtí, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
Medián OS v mesiacoch [95 % CI] ^a	38,6 [24,4; NE]	26,0 [18,9; 39,7]
Miera rizika [95 % CI] ^b	0,747 [0,511; 1,091]	
p-hodnota ^c	0,1288	
Cytogenetika (nepriaznivá), N	27	30
Počet úmrtí, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
Medián OS v mesiacoch [95 % CI] ^a	12,0 [4,2; 14,2]	13,5 [9,4; 27,3]
Miera rizika [95 % CI] ^b	1,553 [0,878; 2,748]	
p-hodnota ^c	0,1267	
ELN (priaznivé/stredne nepriaznivé), N	86	91
Počet úmrtí, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
Medián OS v mesiacoch [95 % CI] ^a	45,6 [25,5; NE]	26,9 [19,3; 46,5]
Miera rizika [95 % CI] ^b	0,730 [0,489; 1,089]	
p-hodnota ^c	0,1216	
ELN (nepriaznivé), N	37	36
Počet úmrtí, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
Medián OS v mesiacoch [95 % CI] ^a	13,2 [7,0; 18,5]	13,5 [10,8; 19,8]
Miera rizika [95 % CI] ^b	1,124 [0,677; 1,867]	
p-hodnota ^c	0,6487	

Štúdia ALFA-0701 nebola navrhnutá na prospektívne hodnotenie prospešnosti MYLOTARGU v podskupinách. Analýzy sú prezentované len na opisné účely.

Populácia s mITT zahŕňala všetkých pacientov, ktorí boli randomizovaní, pokiaľ nebol stiahnutý súhlas pred začiatkom liečby, a ktorí boli analyzovaní podľa úvodného ramena randomizácie.

Skratky: AML = akútna myeloblastová leukémia; CI = interval spoľahlivosti; ELN = European LeukaemiaNet;

mITT = modifikovaný úmysel liečiť; n = počet; N = počet; NE = neodhadnuteľné; OS = celkové prežítie

a. Medián bol odhadnutý Kaplan-Meierovou metódou; CI je založený na Brookmeyer-Crowleyho metóde s log-log transformáciou.

b. Na základe Coxovho modelu proporcionálnych rizík v porovnaní s liečbou daunorubicínom + cytarabínom.

c. 2-stranná p-hodnota podľa log-rank testu.

Pediatrická populácia

Predtým neliečená AML

COG AAML0531

V randomizovanej štúdii (COG AAML0531), ktorá hodnotila samotnú štandardnú chemoterapiu alebo štandardnú chemoterapiu v kombinácii s MYLOTARGOM u 1 063 novodiagnostikovaných detí s AML (93,7 % pacientov vo veku < 18 rokov) a mladých dospelých (6,3 % pacientov); priemerný vek pacientov bol 8,9 roka (rozsah: 0 – 29 rokov), boli pacienti s *de novo* AML náhodne zaradení buď do skupiny liečenej štandardnou chemoterapiou skladajúcou sa z 5 cyklov alebo do skupiny liečenej rovnakou chemoterapiou s 2 dávkami MYLOTARGU (3 mg/m²/dávka) podanými jedenkrát v indukčnom cykle 1 a jedenkrát v intenzifikačnom cykle 2. Štúdia preukázala, že pridanie MYLOTARGU k intenzívnej chemoterapii zlepšilo EFS (3 ročné: 50,6 % oproti 44,0 %; HR 0,838; 95 % CI: 0,706; 0,995, p = 0,0431) pri *de novo* AML v dôsledku zníženého rizika relapsu s tendenciou k dlhšiemu OS v ramene MYLOTARGU, ktoré nebolo štatisticky významné (3 ročné: 72,4 % oproti 67,6 %; HR 0,904; 95 % CI: 0,721; 1,133; p = 0,3799). Tiež sa však zistilo, že zvýšená toxicita (úmrtnosť z dôvodu toxicity po remisii) bola pozorovaná u pacientov s AML nízkeho rizika, čo bolo pripísané dlhodobej neutropénii, ktorá sa vyskytla po podaní gemtuzumab ozogamicínu počas intenzifikačného cyklu 2 (pozri časti 4.2 a 4.8). Celkovo pri remisii zomrelo 29 (5,5 %) pacientov v ramene s MYLOTARGOM a 15 (2,8 %) pacientov v ramene s komparátorom. Optimálna dávka gemtuzumab ozogamicínu pre pediatrických pacientov nebola preto stanovená (pozri časť 4.2).

MyeChild 01

Hlavná časť pediatrickej štúdie MyeChild 01, ktorá bola zameraná na hľadanie optimálnej dávky, skúmala počet dávok MYLOTARGU 3 mg/m² (až do maximálne 3 dávok, pričom každá dávka bola obmedzená na jednu 5 mg injekčnú liekovku/dávku), ktoré sa môžu bezpečne kombinovať s cytarabínom plus mitoxantrónom alebo lipozomálnym daunorubicínom v indukčnej liečbe. Kľúčové kritériá na zaradenie zahŕňali pacientov vo veku ≥ 12 mesiacov až < 18 rokov pri vstupe do klinického skúšania a diagnózu AML/vysoké riziko MDS (> 10 % blastov v kostnej dreni)/izolovaný myeloidný sarkóm bez predchádzajúcej liečby. Štúdia pozostávala z 3 kohort, ktoré sa líšili počtom infúzií MYLOTARGU v priebehu indukčnej fázy: kohorta 1 (n = 15): pacienti dostali jednu dávku MYLOTARGU (3 mg/m²) na 4. deň fázy 1 indukčnej chemoterapie; kohorta 2 (n = 20): pacienti dostali jednu dávku MYLOTARGU (3 mg/m²) na 4. deň a na 7. deň fázy 1 indukčnej chemoterapie; kohorta 3 (n = 19): pacienti dostali jednu dávku MYLOTARGU (3 mg/m²) na 4., 7. a 10. deň fázy 1 indukčnej chemoterapie. Spomedzi 55 zaradených pacientov bolo 30 (54,5 %) pacientov vo veku od 2 do < 12 rokov, 32 (58,2 %) pacientov bolo chlapcov a medián veku všetkých pacientov bol 7,0 (rozsah: 1, 17) rokov. Hoci bola účinnosť sekundárnym koncovým ukazovateľom, najlepšia celková odpoveď (CR + CRi) u liečených pacientov (n = 54) sa dosiahla u 49 (90,7 %; 95 % IS: 79,7 %, 96,9 %) pacientov (kohorta 1: 80,0 %, kohorta 2: 95,0 %, kohorta 3: 94,7 %). MRD negativita bola hlásená u 35 (71,4 %) pacientov po fáze 2 liečby (kohorta 1: 58,3 %, kohorta 2: 78,9 %, kohorta 3: 72,2 %). Štúdia MyeChild 01 stále pokračuje. Optimálna dávka gemtuzumab ozogamicínu pre pediatrických pacientov ešte nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Relapsujúca alebo refraktérna AML

Uskutočnil sa systematický prieskum literatúry zameraný na štúdie hodnotiace MYLOTARG u pediatrických pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou AML, ktorý zahŕňal 454 pacientov, ktorí dostávali MYLOTARG buď v monoterapii (jednorazové alebo frakcionované dávky), alebo v kombinácii, na základe 16 publikovaných prác a štúdie v rámci programu rozšíreného prístupu (expanded access study) vykonávanej v USA (pozri časť 4.8). Medián veľkosti štúdie bol 15 pacientov s rozsahom 5 – 105 pacientov. Celkový rozsah od minimálneho po maximálny vek bol 0 rokov až 22,3 roka s celkovým mediánom veku 8,7 roka v čase liečby.

Väčšina štúdií sa uskutočnila v podmienkach programu súcitnej liečby (70,6 %). MYLOTARG sa podával v monoterapii v 47,1 %, ako súčasť kombinácie v 23,5 % a v oboch týchto režimoch v 29,4 % štúdií. Celková dávka MYLOTARGU bola v rozsahu od 1,8 mg/m² do 9 mg/m². Keď sa MYLOTARG podával v kombinácii, 8 z 9 štúdií využívalo režim na báze cytarabínu. V 23,5 % štúdií väčšina pacientov dostávala frakcionované (3 mg/m² v dňoch 1, 4, 7) dávky MYLOTARGU, zatiaľ čo v 35,3 % štúdií sa podávali dávky vyššie ako 3 mg/m². Vo väčšine štúdií sa MYLOTARG podával ako indukčná liečba (82,4 %).

Pri monoterapii MYLOTARGOM bola miera odpovede (CR/CRp/CRi; vážený priemer v rámci jednotlivých štúdií) 33,3 % v prípade frakcionovaných dávok (1 štúdia) a 24,3 % v prípade nefrakcionovaných dávok (9 štúdií). V kombinovanej terapii bola miera odpovede 49,0 % v prípade nefrakcionovaných dávok MYLOTARGU (3 štúdie) a 38,8 % v prípade frakcionovaných dávok MYLOTARGU (2 štúdie).

Z literatúry sa získali bezpečnostné informácie o myelosupresii, infekciách, o celkovom výskyte VOD a výskyte VOD po HSCT a o úmrtiach, o ktorých je známe, že sú nežiaducimi udalosťami pre MYLOTARG (pozri časti 4.8 a tabuľku 7).

Obmedzenia tejto analýzy zahŕňajú malú veľkosť vzorky niektorých štúdií, heterogenitu štúdií a chýbajúce kontrolné údaje za týchto podmienok.

Elektrofyziológia srdca

Účinok MYLOTARGU na úpravu QT intervalu sa hodnotil v štúdiu B1761031 s monoterapiou u 50 dospelých pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou CD33-pozitívnou AML. Pri terapeutických plazmatických koncentráciách bola najväčšia priemerná zmena QTcF intervalu oproti východiskovému stavu 5,10 ms (90 % CI: 2,15; 8,06 ms). U žiadneho pacienta nedošlo k predĺženiu maximálneho QTcF oproti východiskovému stavu o > 60 ms a žiadny pacient nemal QTcF > 480 ms. U rovnakého pacienta došlo k jednej (1) udalosti atriálnej fibrilácie (3. stupňa) a jednej udalosti supraventrikulárnej tachykardie (3. stupňa). Nehlásili sa žiadne nežiaduce udalosti vodivosti srdca 4. stupňa ani 5. stupňa.

Na základe analýzy koncentrácie a QTc intervalu bol očakávaný medián zmeny v QTcF oproti východiskovému stavu pre celkovú protilátku hP67.6 0,842 ms (95 % CI: -1,93; 3,51 ms) pri priemernej pozorovanej plazmatickej C_{max}. Pre nekonjugovaný kalicheamicín bol očakávaný medián zmeny v QTcF oproti východiskovému stavu 0,602 ms (95 % CI: -2,17; 2,72 ms) pri približnej pozorovanej plazmatickej C_{max} po podávaní podľa odporúčaného dávkovacieho režimu pre MYLOTARG.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Gemtuzumab ozogamicín je konjugát protilátky a liečiva (ADC) skladajúci sa z monoklonálnej protilátky namierenej proti CD33 (hP67.6), ktorá je kovalentne naviazaná na cytotoxickú látku N-acetyl-gama-kalicheamicín. Farmakokinetika (PK) gemtuzumab ozogamicínu je opísaná zameraním PK charakteristík protilátky (hP67.6), ako aj konjugovaných a nekonjugovaných derivátov kalicheamicínu.

Klinické PK údaje sa získali po monoterapeutickom režime dávkovania MYLOTARGU (3 mg/m², maximálne jedna 5 mg injekčná liekovka na 1., 4., 7. deň) u dospelých pacientov s relapsujúcou/refraktérnou AML. Expozície merané prostredníctvom geometrických priemerných AUC₃₃₆ a C_{max} po viacerých dávkach pre konjugovaný kalicheamicín a celkovú protilátku hP67.6 boli 461 500 pg.h/ml a 11 740 pg/ml; respektíve 26 820 ng.h/ml a 585,6 ng/ml. PK údaje pre nekonjugovaný kalicheamicín nie sú prezentované pre problémy s nestabilitou v plazme.

Distribúcia

In vitro je väzba N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazidu na proteíny ľudskej plazmy približne 97 %. *In vitro* je N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazid substrátom P-glykoproteínu (P-gp). U pacientov bol celkový distribučný objem protilátky hP67.6 (súčet V₁ [13,0 l] a V₂ [6,91 l]) približne 20 l.

Biotransformácia

Predpokladá sa, že primárna metabolická dráha gemtuzumab ozogamicínu je hydrolytické uvoľňovanie N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazidu. *In vitro* štúdie preukázali, že N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazid je extenzívne metabolizovaný primárne neenzymatickou redukciou disulfidovej časti. Predpokladá sa, že aktivita (cytotoxicita) výsledných metabolitov je významne oslabená.

Interakcie s inými liekmi

Vplyv iných liekov na gemtuzumab ozogamicín

In vitro je N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazid primárne metabolizovaný neenzymatickou redukciou. Preto nie je pravdepodobné, že by súbežné podávanie gemtuzumab ozogamicínu s inhibítormi alebo induktormi cytochrómu P450 (CYP) alebo uridíndifosfátglukuronosyltransferáz (UGT) metabolizujúcich lieky menilo expozičnú N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazidu.

Na základe analýz populačnej farmakokinetiky (PK) sa nepredpokladá, že kombinácia gemtuzumab ozogamicínu s hydroxymočovinou, DNR a AraC spôsobuje klinicky významné zmeny v PK hP67.6 alebo nekonjugovaného kalicheamicínu.

Vplyv gemtuzumab ozogamicínu na iné lieky

Vplyv na substráty CYP

In vitro mali N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazid a gemtuzumab ozogamicín nízky potenciál inhibovať aktivity CYP1A2, CYP2A6 (testované len s gemtuzumab ozogamicínom), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4/5 v klinicky významných koncentráciách.

In vitro mali N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazid a gemtuzumab ozogamicín nízky potenciál indukovať aktivity CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 v klinicky významných koncentráciách.

Vplyv na substráty UGT

In vitro mal N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazid nízky potenciál inhibovať aktivity UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7 v klinicky významných koncentráciách.

Vplyv na substráty prenášačov liekov

In vitro mal N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazid nízky potenciál inhibovať aktivity P-gp, proteínu zodpovedného za rezistenciu pri karcinóme prsníka (BCRP), pumpu na export žlčových solí (BSEP), proteínu asociovaného s multiliekovou rezistenciou (MRP) 2, multiliekového a toxínového extrúzneho proteínu (MATE)1 a MATE2K, prenášačov organických aniónov (OAT)1 a OAT3,

prenášačov organických kationov (OCT)1 a OCT2 a polypeptidov prenášajúcich organické anióny (OATP)1B1 a OATP1B3 v klinicky významných koncentráciách.

Vplyv na súbežne podávané chemoterapeutické látky

Na základe analýz populačnej farmakokinetiky (PK) sa nepredpokladá, že kombinácia gemtuzumab ozogamicínu s DNR a AraC spôsobuje klinicky významné zmeny vo PK týchto látok.

Eliminácia

PK gemtuzumab ozogamicínu bola dobre charakterizovaná prostredníctvom 2-kompartimentového modelu s lineárnym komponentom a komponentom klírensu v závislosti od času. U 50 pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou AML po monoterapeutickom režime dávkovania MYLOTARGU (3 mg/m², maximálne jedna 5 mg injekčná liekovka na 1., 4., 7. deň) bol klírens celkovej protilátky hP67.6 0,288 l/h a konečný eliminačný polčas (t_{1/2}) sa odhadoval na 96,6 h.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín účastníkov alebo pacientov

Vek, rasa a pohlavie

Na základe analýzy populačnej PK vek, rasa ani pohlavie významne neovplyvňovali dispozíciu gemtuzumab ozogamicínu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne formálne PK štúdie s gemtuzumab ozogamicínom.

Na základe analýzy populačnej PK sa nepredpokladá, že klírens gemtuzumab ozogamicínu (protilátka hP67.6 a nekonjugovaný kalicheamicín) je ovplyvnený miernou poruchou funkcie pečene definovanou pracovnou skupinou National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG). Analýza zahŕňala 405 pacientov s nasledovnými kategóriami poruchy funkcie pečene podľa NCI ODWG: mierna (B1, n = 58 a B2, n = 19), stredná (C, n = 6) a normálna funkcia pečene (n = 322) (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili žiadne formálne PK štúdie s gemtuzumab ozogamicínom.

Na základe analýzy populačnej PK u 406 pacientov bol klírens gemtuzumab ozogamicínu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CL_{cr}] 60 – 89 ml/min, n = 149) alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} 30 – 59 ml/min, n = 47) podobný ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (CL_{cr} ≥ 90 ml/min, n = 209). PK gemtuzumab ozogamicínu nebola študovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Pediatrická populácia

Klinické PK údaje sa zhromažďovali po režime dávkovania (3 mg/m² až do jednej 5 mg liekovky na 4., 7. a 10. deň) MYLOTARGU s indukčnou liečbou u pediatrických pacientov vo veku ≥ 12 mesiacov s novodiagnostikovanou AML. Expozície merané ako geometrické priemery hodnôt AUC_{tau} a C_{max} po tretej dávke pre konjugovaný kalicheamicín boli 777 300 pg.hod./ml a 24 340 pg/ml a pre celkovú protilátku hP67.6 boli 46 500 ng.hod./ml a 1 336 ng/ml.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podaní

Hlavné toxické účinky sa vyskytli v pečeni, kostnej dreni a lymfatických orgánoch, hematologických parametroch (znížený celkový objem erytrocytov a počet leukocytov, hlavne lymfocytov), obličkách, oku a samčích a samičích reprodukčných orgánoch. Účinky na pečeň, obličky a samčie reprodukčné orgány u potkanov a na lymfatické tkanivá u opíc (u potkanov približne pri 18-násobku a u opíc približne pri 36-násobku klinickej expozície u ľudí po tretej ľudskej dávke 3 mg/m² na základe AUC₁₆₈) boli ireverzibilné. Účinky na samičie reprodukčné orgány a oči u opíc boli nežiaduce v 12-týždňovej štúdii (približne pri 193-násobku, respektíve 322-násobku klinickej expozície u ľudí po tretej ľudskej dávke 3 mg/m² na základe AUC₁₆₈). Relevancia ireverzibilných nálezov u zvierat pre ľudí je nejasná. Účinky na nervový systém neboli pozorované u zvierat po podaní MYLOTARGU. Zmeny v nervovom systéme boli identifikované u potkanov s inými konjugátmi protilátok a kalicheamicínu.

Genotoxicita

Bolo zistené, že gemtuzumab ozogamicín je klastogénny. Toto zistenie je v súlade so známou indukciou DNA zlomov kalicheamicínom a inými enedinyovými protinádorovými antibiotikami. Bolo zistené, že N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazid (uvoľnený cytotoxín) je mutagénny a klastogénny.

Karcinogenita

Formálne štúdie karcinogenicity s gemtuzumab ozogamicínom neboli vykonané. V štúdiách toxicity sa u potkanov vyvinuli predneoplastické lézie (minimálna až mierna hyperplázia oválnych buniek) v pečeni pri približne 54-násobku klinickej expozície u ľudí po tretej ľudskej dávke 3 mg/m² na základe AUC₁₆₈. U opíc sa nepozorovali žiadne predneoplastické ani neoplastické lézie do približne 115-násobku klinickej expozície u ľudí po tretej ľudskej dávke 3 mg/m² na základe AUC₁₆₈. Relevancia týchto nálezov u zvierat pre ľudí je nejasná.

Reprodukčná toxicita

V štúdii fertility na samiciach potkanov boli pozorované trochu nižšie počty žltých teliesok a zvýšená embryoletalita v prítomnosti maternálnej toxicity (pri približne 9,7-násobku klinickej expozície u ľudí po tretej ľudskej dávke 3 mg/m² na základe AUC₁₆₈). Účinky na reprodukčný trakt samičiek opíc sa pozorovali v 12-týždňovej štúdii (atrofia vaječníkov, vajcovodov, maternice a krčka maternice; pri približne 193-násobku klinickej expozície u ľudí po tretej ľudskej dávke 3 mg/m²).

V štúdii mužskej fertility zahŕňali účinky na reprodukciu samcov nižšie počty spermatogónií a spermatocytov, pokles počtu spermatidov v semenníkoch a spermií v nadsemenníkoch, vakuolizáciu jadier spermatidov a/alebo prítomnosť obrovských buniek. Ďalšie nálezy zahŕňali účinky na semenníky, nadsemenníky a prsnú žľazu, ako aj na fertilitu. Pokiaľ sa samce potkanov znova páрили po 9 týždňoch bez podávania lieku, účinky na spermie a fertilitu boli horšie, ale došlo k čiastočnej obnove počtu spermatogónií a spermatocytov v semenníkoch z nižších hodnôt. Účinky na reprodukčné orgány samcov potkanov boli čiastočne reverzibilné alebo ireverzibilné (pozri časť 4.6). Účinky na reprodukčný trakt samcov (semenníky, nadsemenníky, semenníkové vezikuly) u opíc sa pozorovali pri približne 66-násobku klinickej expozície u ľudí po tretej ľudskej dávke 3 mg/m².

V štúdii embryofetálnej toxicity boli pozorované nižšia telesná hmotnosť plodu, vyššia incidencia zvlhnených rebier u plodu a nižšia incidencia skeletálnej osifikácie plodu. Zvýšená embryoletalita a fetálne morfológické anomálie zahŕňali malformácie prstov, absenciu aortálneho oblúka, anomálie dlhých kostí predných končatín, deformovanú lopatku, absenciu vertebrálneho centra a zrastenie segmentov sterna. Zvýšená embryoletalita bola taktiež pozorovaná v prítomnosti maternálnej toxicity.

Najnižšia dávka s embryofetálnymi účinkami korelovala s 9,7-násobkom klinickej expozície u ľudí po tretej ľudskej dávke 3 mg/m² na základe AUC₁₆₈ (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dextrán 40
Sacharóza
Chlorid sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Bezvodý hydrogenfosforečnan sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

5 rokov

Rekonštituovaný a zriedený roztok

Rekonštituované a zriedené roztoky MYLOTARGU chráňte pred svetlom. Roztoky sa musia okamžite použiť. Rekonštituovaný alebo zriedený roztok neuchovávajú v mrazničke.

Pokiaľ sa liek nemôže okamžite použiť:

- Po rekonštitúcii sa pôvodná injekčná liekovka môže uchovávať po dobu až 16 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo po dobu až 3 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C).
- Zriedený roztok sa môže uchovávať po dobu až 18 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) a po dobu až 6 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C). Povoľená doba pri izbovej teplote (do 30 °C) zahŕňa čas potrebný na prípravu zriedeného roztoku, ekvilibráciu, ak je potrebná, a podávanie pacientovi. Maximálny čas od prípravy zriedeného roztoku až do jeho podania nesmie presiahnuť 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z jantárového skla typu I s butylovou gumovou zátkou, zapečatením po okrajoch a ľahko vyklápacím viečkom obsahujúca 5 mg gemtuzumab ozogamicínu. Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri postupoch rekonštitúcie a riedenia použite vhodnú aseptickú techniku. MYLOTARG je citlivý na svetlo a musí byť počas rekonštitúcie, riedenia a podávania chránený pred ultrafialovým svetlom.

Rekonštitúcia

- Vypočítajte požadovanú dávku (mg) MYLOTARGU.
- Pred rekonštitúciou nechajte injekčnú liekovku približne 5 minút temperovať na izbovú teplotu (do 30 °C). Každú injekčnú liekovku s obsahom 5 mg rekonštituujte s 5 ml vody na injekciu, aby ste získali roztok gentuzumab ozogamicínu s koncentráciou 1 mg/ml na jednorazové použitie.
- Injekčnú liekovku jemne otáčajte, aby sa uľahčilo rozpúšťanie. Nepretrepávajte.
- Skontrolujte, či rekonštituovaný roztok neobsahuje častice a či nezmenil farbu. Rekonštituovaný roztok môže obsahovať malé biele až sivobiele, nepriehľadné až priesvitné a amorfné až vláknité častice.
- MYLOTARG neobsahuje žiadne bakteriostatické konzervačné látky.
- Pokiaľ sa rekonštituovaný roztok nemôže použiť okamžite, môže sa uchovávať po dobu až 16 hodín v pôvodnej injekčnej liekovke v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo po dobu až 3 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C). Chráňte pred svetlom a neuchovávajte v mrazničke.

Riedenie

- Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku potrebný na získanie príslušnej dávky na základe plochy telesného povrchu pacienta. Toto množstvo natiahnite z injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky. Injekčné liekovky s MYLOTARGOM obsahujú 5 mg lieku bez preplnenia. Po rekonštituovaní podľa návodu na koncentráciu 1 mg/ml je extraktovateľný obsah injekčnej liekovky 4,5 mg (4,5 ml). Chráňte pred svetlom. Akýkoľvek nepoužitý rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke zlikvidujte.
- Dávky sa musia zmiešať na koncentráciu v rozmedzí 0,075 mg/ml až 0,234 mg/ml podľa nasledovného návodu:
 - Dávky nižšie ako 3,9 mg sa musia pripraviť na podávanie injekčnou striekačkou. Pridajte rekonštituovaný roztok MYLOTARGU do injekčnej striekačky s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) do výslednej koncentrácie 0,075 mg/ml až 0,234 mg/ml. Chráňte pred svetlom.
 - Dávky väčšie alebo rovné 3,9 mg sa majú riediť v injekčnej striekačke alebo v intravenóznom vaku vo vhodnom objeme injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), aby sa dosiahla výsledná koncentrácia 0,075 mg/ml až 0,234 mg/ml. Chráňte pred svetlom.
- Jemne prevráťte infúzny vak, aby ste premiešali zriedený roztok. Nepretrepávajte.
- Po zriedení s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) sa musí roztok MYLOTARGU okamžite infúzne podať. Pokiaľ sa nepoužije okamžite, zriedený roztok sa môže uchovávať po dobu až 18 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) a po dobu až 6 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C). Povolená doba pri izbovej teplote (do 30 °C) zahŕňa čas potrebný na prípravu zriedeného roztoku, ekvilibráciu, ak je potrebná, a podávanie pacientovi. Maximálny čas od prípravy zriedeného roztoku až do jeho podania nesmie presiahnuť 24 hodín. Chráňte pred svetlom a neuchovávajte v mrazničke.
- Odporúča sa, aby bol infúzny vak vyrobený z polyvinylchloridu (PVC) s bis-(2-etylhexyl)-ftalátom (DEHP), etylénvinylacetátom (EVA) alebo polyolefínom (polypropylén a/alebo polyetylén).

Podávanie

- Zriedený roztok musí byť prefiltrovaný. Pri infúzii MYLOTARGU sa musí použiť in-line filter slabo viažuci bielkoviny s pórmí s priemerom 0,2 µm vyrobený z polyétersulfónu (PES).
- Pri podávaní dávok injekčnou striekačkou sa musia použiť infúzne linky malého vnútorného priemeru s in-line filtrom slabo viažucim bielkoviny s pórmí s priemerom 0,2 µm vyrobeným z polyétersulfónu (PES).
- Počas infúzie musia byť intravenózne vak alebo injekčné striekačky chránené pred svetlom krytom neprepúšťajúcim svetlo (ani ultrafialové svetlo). Infúzna linka nemusí byť chránená pred svetlom.

- Zriedený roztok podávajúť infúzne 2 hodiny. Infúzia sa musí ukončiť predtým, ako uplynie povolená 6-hodinová doba uchovávaní zriedeného roztoku pri izbovej teplote (do 30 °C).
- Odporúča sa použiť infúzne linky vyrobené z PVC (s alebo bez obsahu DEHP), polyuretánu alebo polyetylénu.

MYLOTARG sa nesmie miešať ani podávať ako infúzia s inými liekmi.

Pre informácie o riedení, uchovávaní a infúznom podávaní pozri tiež časť 6.3.

Likvidácia

Musia sa použiť postupy likvidácie toxického odpadu predpísané pre protinádorové lieky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1277/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. apríla 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. novembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LCC
401 North Middletown Road
Pearl River, New York 10965
Spojené štáty

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

MYLOTARG 5 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
gemtuzumab ozogamicín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 5 mg gemtuzumab ozogamicínu.
Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 1 mg/ml gemtuzumab ozogamicínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dextrán 40, sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, bezvodý
hydrogenfosforečnan sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie po rekonštituovaní a zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1277/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Z dôvodu neuvádzat' informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

MYLOTARG 5 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
gentuzumab ozogamicín
Na i.v. infúziu po rekonštitúcii a zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

5 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

MYLOTARG 5 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok gemtuzumab ozogamicín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je MYLOTARG a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný MYLOTARG
3. Ako sa MYLOTARG podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať MYLOTARG
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je MYLOTARG a na čo sa používa

MYLOTARG obsahuje liečivo gemtuzumab ozogamicín, protinádorový liek, ktorý je tvorený monoklonálnou protilátkou spojenou s látkou určenou na usmrcovanie nádorových buniek. Táto látka je dopravená do nádorových buniek monoklonálnou protilátkou. Monoklonálna protilátka je bielkovina, ktorá rozpoznáva určité nádorové bunky.

MYLOTARG sa používa na liečbu určitého typu rakoviny krvi nazývaného akútna myeloblastová leukémia (AML), pri ktorom kostná dreň vytvára abnormálne biele krvinky. MYLOTARG je určený na liečbu AML u pacientov vo veku 15 rokov a starších, ktorí nevyskúšali iné typy liečby. MYLOTARG nie je určený na použitie u pacientov, ktorí majú typ rakoviny nazývaný akútna promyelocytová leukémia (APL).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný MYLOTARG

MYLOTARG vám nesmie byť podaný, ak:

- ste alergický na gemtuzumab ozogamicín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Keď vám bude prvýkrát podávaný tento liek a počas liečby, povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak:

- **máte alebo ste niekedy mali problémy s pečeňou:** MYLOTARG môže v priebehu liečby alebo po nej spôsobiť stav, ktorý vás môže ohroziť na živote, nazývaný venookluzívna choroba pečene, pri ktorom sa poškodia krvné cievy v pečeni a upchajú sa krvnými zrazeninami, čo môže viesť ku zadržiavaniu tekutín, rýchly prírastok telesnej hmotnosti, zväčšenie pečene (ktorá môže byť bolestivá) a ascites (nadmerné nahromadenie tekutiny v brušnej dutine).
- **dôjde k alergickej reakcii:** počas alebo krátko po infúzii MYLOTARGU počas dýchania začnete vydávať vysoko položený pískavý zvuk (sipot), ťažko sa vám dýcha, máte pocit nedostatku dychu, začnete kašľať s alebo bez vykašliavania hlienu, máte žihľavku, svrbenie, opuch alebo pocit horúčky a zimnicu (prejavy reakcie súvisiacej s infúziou).

- **dôjde k infekcii:** máte alebo si myslíte, že máte infekciu, rozvíja sa u vás zimnica alebo triaška alebo sa cítite teplo alebo máte horúčku. Niektoré infekcie môžu byť závažné a môžu byť život ohrozujúce.
- **krvácate:** máte neobvyklé krvácanie, krvácate z ďasien, ľahko sa vám tvoria modriny alebo pravidelne krvácate z nosa.
- **dôjde k anémii:** máte bolesti hlavy, pocit únavy, závrat alebo vyzeráte bledo.
- **dôjde k reakcii na infúziu:** počas alebo krátko po infúzii MYLOTARGU sa u vás objavia príznaky, ako je závrat, znížené močenie, zmätenosť, vracanie, nevoľnosť, opuch, dýchavičnosť alebo zmeny srdcového rytmu (môžu to byť príznaky komplikácie, ktorá vás môže ohroziť na živote, známej ako syndróm nádorového rozpadu).

Deti a dospievajúci

MYLOTARG sa nesmie používať u detí a dospievajúcich mladších ako 15 rokov, pretože pre túto populáciu sú dostupné obmedzené údaje.

Iné lieky a MYLOTARG

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Týka sa to aj voľnopredajných liekov a bylinkových prípravkov.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám bude podaný tento liek.

Nesmiete otehotnieť ani sa stať otcom dieťaťa kvôli možným vedľajším účinkom na dieťa. Ženy musia používať 2 metódy účinnej antikoncepcie počas liečby a aspoň 7 mesiacov po poslednej dávke liečby. Muži musia používať 2 metódy účinnej antikoncepcie počas liečby a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke liečby. Ak vy alebo vaša partnerka otehotníte počas používania tohto lieku, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Pred liečbou vyhľadajte poradenstvo ohľadom zachovania plodnosti.

Ak potrebujete liečbu MYLOTARGOM, musíte počas liečby a aspoň 1 mesiac po nej prestať dojčiť. Poradte sa so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa cítite nezvyčajne unavený, máte pocit závratu alebo bolesť hlavy (ide o veľmi časté vedľajšie účinky MYLOTARGU), nesmiete viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

MYLOTARG obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa MYLOTARG podáva

- Lekár alebo zdravotná sestra vám podá MYLOTARG postupným kvapkaním do žily (intravenózna infúzia) počas 2 hodín.
- Váš lekár rozhodne o správnej dávke.
- Ak budete mať niektoré vedľajšie účinky, váš lekár alebo zdravotná sestra vám môžu zmeniť dávku, prerušiť alebo úplne zastaviť liečbu MYLOTARGOM.
- Váš lekár vám môže na základe vašej odpovede na liečbu znížiť dávku.
- Váš lekár vám bude robiť počas liečby krvné testy, aby skontroloval vedľajšie účinky a odpoved' na liečbu.

- Predtým, ako dostanete MYLOTARG, vám budú podané niektoré lieky, ktoré pomôžu znížiť príznaky ako horúčka a zimnica (reakcie na infúziu) počas infúzie MYLOTARGU alebo krátko po nej.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré z vedľajších účinkov môžu byť závažné a môže k nim dôjsť počas alebo po liečbe MYLOTARGOM. Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov (pozri tiež časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný MYLOTARG“):

- **Problémy s pečeňou**
Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak vám rýchlo vzrástla hmotnosť, máte bolesť v pravej hornej časti brucha alebo sa vám nahromadila tekutina spôsobujúca opuch brucha. Váš lekár môže vykonať krvné testy a zistiť odchýlky v krvných pečeňových testoch, čo môžu byť prejavy stavu nazývaného venookluzívna choroba pečene, ktorý vás môže ohroziť na živote.
- **Krvácanie (prejavy nízkeho počtu krvných buniek nazývaných krvné doštičky)**
Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa vám ľahko tvoria modriny alebo pravidelne krvácate z nosa alebo ak máte čierne dechtové stolice, vykašľavate krv, krvavé hlieny, ak sa vám točí hlava, cítite sa na omdlenie alebo ste zmätený.
- **Infekcie (prejavy nízkeho počtu bielych krviniek nazývaných neutrofily)**
Niektoré infekcie môžu byť závažné a môžu byť spôsobené vírusmi, baktériami alebo inými príčinami, ktoré môžu byť život ohrozujúce.
- **Komplikácia známa ako syndróm nádorového rozpadu**
Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví závrat, znížené močenie, zmätenosť, vracanie, nevoľnosť, opuch, dýchavičnosť alebo zmeny srdcového rytmu.
- **Reakcie na infúziu**
Lieky tohto typu (monoklonálne protilátky) môžu spôsobiť reakcie na infúziu, ako je vyrážka, dýchavičnosť, ťažkosti s dýchaním, tlak na hrudníku, zimnica alebo horúčka, bolesť chrbta.

Vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie (vrátane závažných infekcií),
- znížený počet krvných doštičiek (buniek, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi),
- znížený počet bielych krviniek, čo môže viesť k celkovej slabosti a náchylnosti na rozvoj infekcií,
- znížený počet červených krviniek (anémia), čo môže viesť k únave a dýchavičnosti,
- vysoká hladina cukru v krvi,
- znížená chuť do jedla,
- bolesť hlavy,
- rýchly tep srdca,
- krvácanie,
- nízky krvný tlak,
- vysoký krvný tlak,
- dýchavičnosť,

- vracanie,
- hnačka,
- bolesť brucha,
- nevoľnosť (nauzea),
- zápal úst,
- zápcha,
- odchýlky v krvných pečeňových testoch (čo môže byť známkou poškodenia pečene),
- kožná vyrážka,
- horúčka,
- opuch (nadbytok tekutiny v tkanivách tela spôsobujúci opuch rúk a nôh),
- únava,
- zimnica,
- zmeny v hladinách rôznych enzýmov v krvi (môžu sa ukázať vo výsledkoch vašich krvných testov),
- predĺžený čas zrážania krvi (ktorý môže viesť k dlhšiemu krvácaniu),
- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- prejavy reakcie na infúziu, ako je vyrážka, dýchavičnosť, ťažkosti s dýchaním, tlak na hrudníku, zimnica alebo horúčka, bolesť chrbta, počas infúzie MYLOTARGU alebo po nej,
- prejavy zväčšenej pečene (hepatomegália), ako je zväčšenie brucha,
- abnormálne pečeňové funkcie,
- nadmerné hromadenie tekutiny v bruchu/žalúdku,
- problémy s trávením,
- zápal pažeráka,
- venookluzívna choroba pečene (VOD), ktorá zahŕňa prejavy zväčšenej pečene, bolesť v pravej hornej časti brucha, zožltnutie kože a očných bielok, hromadenie tekutiny v bruchu, zvýšenie hmotnosti, abnormálne pečeňové testy,
- zožltnutie kože alebo očných bielok spôsobené problémami s pečeňou alebo krvou (žltáčka),
- sčervenanie kože,
- svrbivá koža,
- zlyhanie orgánov.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zlyhanie pečene,
- Budd-Chiariho syndróm, ktorý zahŕňa bolesť v pravej hornej časti brucha, nezvyčajne veľká pečeň a/alebo hromadenie tekutiny v bruchu spojené s krvnými zrazeninami. Príznaky môžu tiež zahŕňať pocit nevoľnosti (nauzea) a/alebo vracanie.

Frekvencia neznáma (častosť nie je možné určiť z dostupných údajov):

- intersticiálny zápal pľúc (zápal pľúc postihujúci tkanivo medzi pľúcnyimi mechúrikmi spôsobujúci kašeľ a ťažkosti s dýchaním),
- zápal čreva súvisiaci s nízkym počtom bielych krviniek,
- zápal močového mechúra vedúci ku krvácaniu z močového mechúra.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať MYLOTARG

MYLOTARG budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike.

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorená injekčná liekovka: Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaný a zriedený roztok: Rekonštituované a zriedené roztoky MYLOTARGU chráňte pred svetlom. Roztoky sa musia okamžite použiť. Rekonštituovaný alebo zriedený roztok neuchovávať v mrazničke.

Ak sa roztok nepoužije okamžite:

- Po rekonštitúcii sa pôvodná injekčná liekovka môže uchovávať po dobu až 16 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo po dobu až 3 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C).
- Zriedený roztok sa môže uchovávať po dobu až 18 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) a po dobu až 6 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C). Povolená doba pri izbovej teplote (do 30 °C) zahŕňa čas potrebný na prípravu zriedeného roztoku, ekvilibráciu, ak je potrebná, a podávanie. Maximálny čas od prípravy zriedeného roztoku až do jeho podania nesmie presiahnuť 24 hodín.

Nepoužívajte tento liek, ak pred podaním spozorujete, že obsahuje akékoľvek pevné častice alebo zmenil farbu.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo MYLOTARG obsahuje

- Liečivo je gemtuzumab ozogamicín.
- Jedna injekčná liekovka obsahuje 5 mg gemtuzumab ozogamicínu.
- Po rekonštitúcii obsahuje každý ml koncentrovaného roztoku 1 mg gemtuzumab ozogamicínu.
- Ďalšie zložky sú dextrán 40, sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a bezvodý hydrogenufosforečnan sodný. Pozri časť 2, „MYLOTARG obsahuje sodík“.

Ako vyzerá MYLOTARG a obsah balenia

MYLOTARG je prášok na koncentrát na infúzny roztok. Je dodávaný ako biely až sivobiely koláč alebo prášok.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku z jantárového skla s gumovou zátkou, zapečatením po okrajoch a ľahko vyklápacím viečkom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pri postupoch rekonštitúcie a riedenia použite vhodnú aseptickú techniku. MYLOTARG je citlivý na svetlo a musí byť počas rekonštitúcie, riedenia a podávania chránený pred ultrafialovým svetlom.

Rekonštitúcia

- Vypočítajte požadovanú dávku (mg) MYLOTARGU.
- Pred rekonštitúciou nechajte injekčnú liekovku približne 5 minút temperovať na izbovú teplotu (do 30 °C). Každú injekčnú liekovku s obsahom 5 mg rekonštituujte s 5 ml vody na injekciu, aby ste získali roztok gemtuzumab ozogamicínu s koncentráciou 1 mg/ml na jednorazové použitie.
- Injekčnú liekovku jemne otáčajte, aby sa uľahčilo rozpúšťanie. Nepretrepávajte.
- Skontrolujte, či rekonštituovaný roztok neobsahuje častice a či nezmenil farbu. Rekonštituovaný roztok môže obsahovať malé biele až sivobiele, nepriehľadné až priesvitné a amorfne až vláknité častice.
- MYLOTARG neobsahuje žiadne bakteriostatické konzervačné látky.
- Pokiaľ sa rekonštituovaný roztok nemôže použiť okamžite, môže sa uchovávať po dobu až 16 hodín v pôvodnej injekčnej liekovke v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo po dobu až 3 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C). Chráňte pred svetlom a neuchovávajte v mrazničke.

Riedenie

- Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku potrebný na získanie príslušnej dávky na základe plochy telesného povrchu pacienta. Toto množstvo natiahnite z injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky. Injekčné liekovky s MYLOTARGOM obsahujú 5 mg lieku bez preplnenia. Po rekonštituovaní podľa návodu na koncentráciu 1 mg/ml je extraktovateľný obsah injekčnej liekovky 4,5 mg (4,5 ml). Chráňte pred svetlom. Akýkoľvek nepoužitý rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke zlikvidujte.
- Dávky sa musia zmiešať na koncentráciu v rozmedzí 0,075 mg/ml až 0,234 mg/ml podľa nasledovného návodu:
 - Dávky nižšie ako 3,9 mg sa musia pripraviť na podávanie injekčnou striekačkou. Pridajte rekonštituovaný roztok MYLOTARGU do injekčnej striekačky s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) do výslednej koncentrácie 0,075 mg/ml až 0,234 mg/ml. Chráňte pred svetlom.
 - Dávky väčšie alebo rovné 3,9 mg sa majú riediť v injekčnej striekačke alebo v intravenóznom vaku vo vhodnom objeme injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), aby sa dosiahla výsledná koncentrácia 0,075 mg/ml až 0,234 mg/ml. Chráňte pred svetlom.
- Jemne prevráťte infúzny vak, aby ste premiešali zriedený roztok. Nepretrepávajte.
- Po zriedení s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) sa musí roztok MYLOTARGU okamžite infúzne podať. Pokiaľ sa nepoužije okamžite, zriedený roztok sa môže uchovávať po dobu až 18 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) a po dobu až 6 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C). Povolená doba pri izbovej teplote (do 30 °C) zahŕňa čas potrebný na prípravu zriedeného roztoku, ekvilibráciu, ak je potrebná, a podávanie pacientovi. Maximálny čas od prípravy zriedeného roztoku až do jeho podania nesmie presiahnuť 24 hodín. Chráňte pred svetlom a neuchovávajte v mrazničke.
- Odporúča sa, aby bol infúzny vak vyrobený z polyvinylchloridu (PVC) s bis-(2-etylhexyl)-ftalátom (DEHP), etylénvinylacetátom (EVA) alebo polyolefínom (polypropylén a/alebo polyetylén).

Podávanie

- Zriedený roztok musí byť prefiltrovaný. Pri infúzii MYLOTARGU sa musí použiť in-line filter slabo viažuci bielkoviny s pórmí s priemerom 0,2 µm vyrobený z polyétersulfónu (PES).
- Pri podávaní dávok injekčnou striekačkou sa musia použiť infúzne linky malého vnútorného priemeru s in-line filtrom slabo viažucim bielkoviny s pórmí s priemerom 0,2 µm vyrobeným z polyétersulfónu (PES).
- Počas infúzie musia byť intravenózne vak alebo injekčné striekačky chránené pred svetlom krytom neprepúšťajúcim svetlo (ani ultrafialové svetlo). Infúzna linka nemusí byť chránená pred svetlom.
- Zriedený roztok podávajte infúzne 2 hodiny. Infúzia sa musí ukončiť predtým, ako uplynie povolená 6-hodinová doba uchovávania zriedeného roztoku pri izbovej teplote (do 30 °C).
- Odporúča sa použiť infúzne linky vyrobené z PVC (s alebo bez obsahu DEHP), polyuretánu alebo polyetylénu.

MYLOTARG sa nesmie miešať ani podávať ako infúzia s inými liekmi.

Likvidácia

- Musia sa použiť postupy likvidácie toxického odpadu predpísané pre protinádorové lieky.