

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MYLOTARG 5 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 5 mg gemtuzumabu ozogamicinu.

Koncentrovaný roztok po rekonstituci (viz bod 6.6) obsahuje 1 mg/ml gemtuzumabu ozogamicinu.

Gemtuzumab ozogamicin je konjugát protilátka–léčivo (ADC) složený z monoklonální protilátky cílené proti CD33 (hP67.6; rekombinantní humanizovaný imunoglobulin [Ig] G4, kappa protilátka produkovaná buněčnou kulturou ze savčí tkáně v buňkách NS0) kovalentně vázané na cytotoxickou látku N-acetyl-gamakalicheamicin.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až téměř bílý koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek MYLOTARG je indikován ke kombinované terapii s daunorubicinem (DNR) a cytarabinem (AraC) k léčbě pacientů od 15 let s dříve neléčenou CD33-pozitivní akutní myeloidní leukémií (AML) vzniklou *de novo*, s výjimkou akutní promyelocytární leukémie (APL), (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek MYLOTARG se musí podávat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti v podávání protinádorových léčivých přípravků, a v prostředí, kde je okamžitě k dispozici kompletní vybavení pro resuscitaci.

Přípravek MYLOTARG je možné podat pouze pacientům, kteří jsou vhodní k léčbě intenzivní indukční chemoterapií.

Ke zmírnění příznaků reakce spojené s infuzí se doporučuje 1 hodinu před podáním dávky provést premedikaci kortikosteroidy, antihistaminiky a acetaminofenem (nebo paracetamolem), (viz bod 4.4).

Je třeba učinit vhodná opatření k prevenci rozvoje hyperurikémie spojené s nádorovým rozpadem, jako jsou hydratace, podávání antiuratik nebo jiných přípravků k léčbě hyperurikémie (viz bod 4.4).

Dávkování

Indukce

Doporučená dávka přípravku MYLOTARG je 3 mg/m²/dávku (maximálně jedna 5mg injekční lahvička) podávaná ve 2hodinové infuzi 1., 4. a 7. den v kombinaci s DNR 60 mg/m²/den podávaným ve 30minutové infuzi 1. až 3. den a s AraC 200 mg/m²/den podávaným kontinuální infuzí 1. až 7. den.

Pokud je zapotřebí druhá indukce, přípravek MYLOTARG se nesmí podávat během druhé indukční terapie. Během druhého indukčního cyklu se smí podávat pouze DNR a AraC s následujícím doporučeným dávkováním: DNR 35 mg/m²/den 1. a 2. den a AraC 1 g/m² každých 12 hodin 1. až 3. den.

Konsolidace

Pacientům, kteří po indukci dosáhli kompletní remise (CR) definované jako méně než 5 % blastů v normocelulární kostní dřeni a absolutní počet neutrofilů (ANC) vyšší než $1,0 \times 10^9$ buněk/l s počty trombocytů $100 \times 10^9/l$ nebo více v periferní krvi při absenci krevní transfuze, se doporučují až 2 fáze konsolidační terapie intravenózním DNR (60 mg/m² po dobu 1 dne [první fáze] nebo 2 dnů [druhá fáze]) v kombinaci s intravenózním AraC (1 g/m² každých 12 hodin, podávaným ve 2hodinové infuzi 1. až 4. den) a intravenózním přípravkem MYLOTARG (3 mg/m²/dávka podávaným ve 2hodinové infuzi až do maximální dávky jedné 5mg injekční lahvičky 1. den).

Tabulka 1. Režimy dávkování přípravku MYLOTARG v kombinaci s chemoterapií

Fáze léčby	MYLOTARG	daunorubicin	cytarabin
Indukce ^a	3 mg/m ² /dávku (maximální dávka jedna 5mg injekční lahvička) 1., 4. a 7. den	60 mg/m ² /den 1. až 3. den	200 mg/m ² /den 1. až 7. den
Druhá indukce (pokud je potřeba)	Přípravek MYLOTARG se nesmí podávat během druhé indukce.	35 mg/m ² /den 1. až 2. den	1 g/m ² /každých 12 hodin 1. až 3. den
Konsolidační fáze 1 ^{a,b}	3 mg/m ² /dávku (maximální dávka jedna 5mg injekční lahvička) 1. den	60 mg/m ² /den 1. den	1 g/m ² /každých 12 hodin 1. až 4. den
Konsolidační fáze 2 ^{a,b}	3 mg/m ² /dávku (maximální dávka jedna 5mg injekční lahvička) 1. den	60 mg/m ² /den 1. až 2. den	1 g/m ² /každých 12 hodin 1. až 4. den

^a Informace o úpravě dávkování najdete v tabulce 3 a v tabulce 4.

^b Pro pacienty dosahující po indukci kompletní remise (CR).

Úprava dávkování a harmonogramu

Úprava harmonogramu v případě hyperleukocytózy

U pacientů s hyperleukocytární AML (počty leukocytů $\geq 30\,000/mm^3$) se ke snížení počtu periferních leukocytů (WBC) doporučuje cytoredukce buď pomocí leukaferézy, perorálního hydroxykarbamidu (hydroxyurey), nebo AraC s hydroxykarbamidem nebo bez něho, a to 48 hodin před podáním přípravku MYLOTARG.

Pokud se u pacientů s dříve neléčenou *de novo* hyperleukocytární AML dostávajících kombinovanou terapií s přípravkem MYLOTARG používá k leukoredukci AraC s hydroxykarbamidem nebo bez něho, uplatňuje se upravený harmonogram uvedený níže (tabulka 2):

Tabulka 2. Úprava harmonogramu při léčbě hyperleukocytózy cytarabinem

Fáze léčby	MYLOTARG	daunorubicin	cytarabin	hydroxykarbamid
Indukce ^a	3 mg/m ² /dávku (maximální dávka jedna 5mg injekční lahvička) 3., 6. a 9. den	60 mg/m ² /den 3. až 5. den	200 mg/m ² /den 1. až 7. den	1. den (podle zavedené lékařské praxe)

Doporučené dávkování pro konsolidační terapii viz tabulka 1.

^a Bližší informace o úpravě dávkování najdete v tabulce 3 a v tabulce 4.

Úprava dávkování v případě nežádoucích účinků léčivého přípravku

S ohledem na individuální bezpečnost a snášlivost se doporučuje úprava dávkování přípravku MYLOTARG (viz bod 4.4). Léčba některých nežádoucích účinků léčivého přípravku může vyžadovat přerušení nebo trvalé ukončení léčby přípravkem MYLOTARG (viz body 4.4 a 4.8).

V tabulkách 3 a 4 jsou uvedeny doporučené postupy pro úpravu dávkování v případě hematologických a nehematologických toxicit.

Tabulka 3. Úprava dávkování při hematologických toxicitách

Hematologické toxicity	Úprava dávkování
Perzistující trombocytopenie ^a (trombocyty < 100 000/mm ³ v den plánovaného začátku konsolidační terapie)	<ul style="list-style-type: none"> • Odložte zahájení konsolidační terapie. • Pokud se počet trombocytů vrátí na hodnoty $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ do 14 dní od plánovaného začátku konsolidační terapie: zahajte konsolidační terapii (popsanou v tabulce 1). • Pokud se počet trombocytů vrátí na hodnoty $< 100\,000/\text{mm}^3$ a $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ do 14 dní od plánovaného začátku konsolidační terapie: přípravek MYLOTARG se nesmí začít znovu podávat a konsolidační terapie se bude skládat pouze z DNR a AraC. • Pokud počet trombocytů zůstává na hodnotách $< 50\,000/\text{mm}^3$ déle než 14 dní, konsolidační terapii je třeba znovu vyhodnotit a také je třeba znovu vyšetřit stav pacienta pomocí BMA.
Perzistující neutropenie	<ul style="list-style-type: none"> • Pokud se počet neutrofilů neupraví na hodnotu vyšší než $500/\text{mm}^3$ v průběhu 14 dní po plánovaném zahájení konsolidační terapie (14 dní po úpravě hematologické toxicity po předchozím cyklu), přerušte podávání přípravku MYLOTARG (nepodávejte přípravek MYLOTARG v cyklech konsolidační terapie).

Zkratky: AML = akutní myeloidní leukemie; AraC = cytarabin; BMA = aspirát kostní dřeně; DNR = daunorubicin.

Tabulka 4. Úprava dávkování při nehematologických toxicitách

Nehematologické toxicity	Úprava dávkování
VOD/SOS	Ukončete léčbu přípravkem MYLOTARG (viz bod 4.4).
Celkový bilirubin > 2× ULN a AST a/nebo ALT > 2,5× ULN	Odložte podání přípravku MYLOTARG až do úpravy celkového bilirubinu na hodnoty ≤ 2× ULN a AST a ALT na ≤ 2,5× ULN před každou dávkou. Zvažte vynechání plánované dávky, pokud je odložení podání delší než 2 dny mezi jednotlivými infuzemi.
Reakce spojené s infuzí	Přerušete infuzi a podle závažnosti příznaků zaveďte náležitou léčbu. Pacienty je nutné monitorovat až do úplného odeznění známek a příznaků. Poté se může infuze obnovit. V případě závažných nebo život ohrožujících reakcí spojených s infuzí zvažte trvalé ukončení léčby (viz bod 4.4).
Další závažné nebo život ohrožující nehematologické toxicity	Odložte léčbu přípravkem MYLOTARG do úpravy na lehký stupeň, ne vyšší. Zvažte vynechání plánované dávky, pokud je odložení podání delší než 2 dny mezi jednotlivými infuzemi.

Zkratky: ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; SOS = sinusoidální obstrukční syndrom; ULN = horní hranice normálu; VOD = venookluzivní choroba.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Žádná úprava zahajovací dávky není nutná u pacientů s poruchou funkce jater definovanou jako celkový bilirubin ≤ 2× horní hranice normálu (ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) / alaninaminotransferáza (ALT) ≤ 2,5× ULN. Odložte podání přípravku MYLOTARG až do úpravy celkového bilirubinu na hodnoty ≤ 2× ULN a AST a ALT na hodnoty ≤ 2,5× ULN před každou dávkou (viz tabulka 4 a body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřeba žádná úprava dávky. Přípravek MYLOTARG nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Přípravek MYLOTARG nepodléhá renální clearance a jeho farmakokinetika u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin není známa (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není potřeba žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku MYLOTARG u pacientů mladších 15 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek MYLOTARG je určen k intravenóznímu podání a před podáním se musí rekonstituovat a naředit (viz bod 6.6). Po rekonstituci na koncentraci 1 mg/ml bude extrahovatelný obsah jedné injekční lahvičky 4,5 mg (4,5 ml). Rekonstituovaný a naředěný roztok se podává 2hodinovou intravenózní infuzí pod pečlivým klinickým dohledem, včetně kontroly tepu, krevního tlaku a teploty. Přípravek MYLOTARG se nesmí podávat jako intravenózní rychlá nebo bolusová injekce (viz bod 6.6).

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hepatotoxicita, včetně venookluzivní choroby jater / sinusoidální obstrukční syndrom (VOD/SOS)

U pacientů léčených přípravkem MYLOTARG byla hlášena hepatotoxicita včetně život ohrožujícího a někdy fatálního selhání jater a VOD/SOS (viz bod 4.8).

Z analýzy potenciálních rizikových faktorů vyplývá, že u dospělých pacientů, kterým byl přípravek MYLOTARG podán v monoterapii před či po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), a u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, hrozí zvýšené riziko rozvoje VOD (viz bod 4.8).

Vzhledem k rizikům VOD/SOS je třeba pacienta pečlivě sledovat kvůli známám a příznakům VOD/SOS, mezi které mohou patřit zvýšené hladiny ALT, AST, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy, které je nutné sledovat před každou dávkou přípravku MYLOTARG, hepatomegalie (jež může být bolestivá), rychlý přírůstek tělesné hmotnosti a ascites. Sledování pouze celkového bilirubinu nemusí odhalit všechny pacienty s rizikem VOD/SOS. U pacientů, u nichž se objeví abnormální jaterní testy, se doporučuje častěji sledovat jaterní testy a klinické známky a příznaky hepatotoxicity. U pacientů, kteří přistoupí k HSCT, se v období po HSCT doporučuje podle potřeby pečlivě sledovat výsledky jaterních testů. Nebyla nalezena souvislost mezi vznikem VOD a časem HSCT vztaženo k vyšším dávkám přípravku MYLOTARG v monoterapii, nicméně, ve studii ALFA-0701 byl doporučen interval 2 měsíců mezi poslední dávkou přípravku MYLOTARG a HSCT.

V rámci léčby známek a příznaků hepatotoxicity může být nutné přerušit nebo trvale ukončit podávání přípravku MYLOTARG (viz bod 4.2). Pacientům, u kterých se objeví VOD/SOS, je nutné ukončit podávání přípravku MYLOTARG a pacienty je třeba léčit podle zavedené lékařské praxe.

Reakce spojené s infuzí (včetně anafylaxe)

V rámci klinických studií byly hlášeny reakce spojené s infuzí, včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny fatální reakce na infuzi. Mezi známky a příznaky reakcí spojených s infuzí mohou patřit horečka a zimnice a méně často hypotenze, tachykardie a respirační příznaky, ke kterým může dojít během prvních 24 hodin od podání. Infuze přípravku MYLOTARG se má provádět pod pečlivým klinickým dohledem, včetně kontroly tepu, krevního tlaku a teploty. Doporučuje se 1 hodinu před podáním dávky přípravku MYLOTARG provést premedikaci kortikosteroidy, antihistaminiky a acetaminofenem (nebo paracetamolem), (viz bod 4.2). U pacientů, u nichž se objeví známky závažné reakce, zejména dyspnoe, bronchospasmus nebo klinicky významná hypotenze, se infuze musí ihned přerušit. Pacienty je nutné monitorovat až do úplného odeznění známek a příznaků. V případě pacientů, u nichž se rozvinou známky nebo příznaky anafylaxe, včetně závažných respiračních příznaků nebo klinicky významné hypotenze, je nutné důrazně zvážit ukončení léčby (viz bod 4.2).

Myelosuprese

V rámci klinických studií byla hlášena neutropenie, trombocytopenie, anémie, leukopenie, febrilní neutropenie, lymfopenie a pancytopenie, přičemž některé případy byly život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Mezi komplikace spojené s neutropenií mohou patřit infekce a v případě trombocytopenie hrozí krvácivé příhody. Byly hlášeny infekce a krvácivé příhody, z nichž některé

byly život ohrožující nebo fatální.

Před každou dávkou přípravku MYLOTARG je nutné zkontrolovat kompletní krevní obraz. Během léčby je třeba u pacientů sledovat známky a příznaky infekce, krvácení nebo jiných následků myelosuprese. Během léčby a po ní je indikováno rutinní klinické a laboratorní kontrolní testování.

Léčba pacientů se závažnou infekcí, krvácením nebo jinými následky myelosuprese, včetně závažné neutropenie nebo perzistující trombocytopenie, může vyžadovat odložení dávky nebo trvalé ukončení léčby přípravkem MYLOTARG (viz bod 4.2).

Syndrom nádorového rozpadu (TLS, tumour lysis syndrome)

V rámci klinických studií byly hlášeny případy TLS (viz bod 4.8). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny fatální případy TLS komplikovaného akutním renálním selháním. U pacientů s hyperleukocytární AML je třeba před podáním přípravku MYLOTARG zvážit leukoredukcí pomocí hydroxykarbamidu nebo leukaferézy, aby počet periferních WBC klesl pod 30 000/mm³ a snížilo se riziko navození TLS (viz bod 4.2).

U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky TLS a poskytnout jim léčbu podle zavedené lékařské praxe. Je třeba zavést vhodná opatření k prevenci rozvoje hyperurikemie spojené s nádorovým rozpadem, jako jsou hydratace, podávání antiuratik (např. alopurinolu) nebo jiných přípravků k léčbě hyperurikemie (např. rasburikázy).

AML s nepříznivým rizikem dle cytogenetiky

Účinnost přípravku MYLOTARG byla prokázána u pacientů s příznivým a středním rizikem dle cytogenetiky, u pacientů s nepříznivým rizikem dle cytogenetiky je velikost účinku nejistá (viz bod 5.1). U pacientů léčených přípravkem MYLOTARG v kombinaci s daunorubicinem a cytarabinem kvůli nově diagnostikované *de novo* AML, u kterých jsou k dispozici výsledky cytogenetického testování, zvažte, zda možné přínosy pokračování v léčbě přípravkem MYLOTARG převažují nad riziky pro daného pacienta. (viz bod 5.1).

Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku nebo partnery žen ve fertilním věku je nutné upozornit na nutnost používat 2 účinné metody antikoncepce během léčby přípravkem MYLOTARG a nejméně 7 měsíců (ženy) nebo 4 měsíce (muži) po poslední dávce (viz bod 4.6).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek může být dále připraven k podání pomocí roztoků obsahujících sodík (viz body 4.2 a 6.6) a to je třeba zvážit v souvislosti s celkovým sodíkem ze všech zdrojů, které budou podány pacientovi.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U přípravku MYLOTARG nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí. Dostupné údaje ze studií *in vitro* naleznete v bodě 5.2.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku je nutné upozornit, že se v průběhu léčby přípravkem MYLOTARG musí

vyvarovat otěhotnění.

Ženy ve fertilním věku nebo partnery žen ve fertilním věku je nutné upozornit na nutnost používat 2 účinné metody antikoncepce během léčby přípravkem MYLOTARG a nejméně 7 měsíců (ženy) nebo 4 měsíce (muži) po poslední dávce.

Těhotenství

Údaje o podávání gemtuzumabu ozogamicinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Přípravek MYLOTARG se smí v těhotenství použít pouze tehdy, když potenciální přínos pro matku převažuje nad potenciálními riziky pro plod. Těhotné ženy nebo pacientky, které otěhotní v průběhu léčby gemtuzumabem ozogamicinem, nebo léčení pacienti mužského pohlaví, jejichž partnerka je těhotná, musí být upozorněni na potenciální riziko pro plod.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné informace o přítomnosti gemtuzumabu ozogamicinu nebo jeho metabolitů v lidském mateřském mléce, účincích na kojené děti nebo účincích na tvorbu mléka. Vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům léčivého přípravku na kojené děti nemají ženy kojit během léčby přípravkem MYLOTARG a nejméně 1 měsíc po poslední dávce (viz bod 5.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné informace o fertilitě u pacientů. Podle neklinických zjištění může léčba gemtuzumabem ozogamicinem ovlivnit fertilitu u mužů a žen (viz bod 5.3). Muži i ženy mají před léčbou vyhledat pomoc za účelem zachování fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek MYLOTARG má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba upozornit, že během léčby přípravkem MYLOTARG mohou pociťovat únavu, závratě a bolest hlavy (viz bod 4.8). Proto je třeba při řízení nebo obsluze strojů dbát opatrnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku MYLOTARG je založen na údajích od pacientů s akutní myeloidní leukémií účastnících se studie kombinované terapie ALFA-0701 a studií monoterapie a na údajích získaných po uvedení přípravku na trh. Ve studii kombinované terapie byly retrospektivně shromážděny údaje o bezpečnosti včetně vybraných nežádoucích příhod souvisejících s léčbou (TEAE, treatment emergent adverse event) považovaných za nejzásadnější pro sestavení bezpečnostního profilu přípravku MYLOTARG, mezi které patřily všechny stupně krvácení, všechny stupně VOD a závažné infekce. Všechny tyto TEAE jsou nežádoucí účinky léčivého přípravku. Vzhledem k omezenému shromáždění těchto údajů jsou uvedeny laboratorní údaje pocházející ze studie kombinované terapie v tabulce 5. Informace o nežádoucích účincích léčivého přípravku pozorovaných ve studiích monoterapie s nefrakcionovaným režimem (studie 201/202/203) a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 6 a informace ze studie monoterapie B1761031 s frakcionovaným režimem jsou uvedeny v bodě níže, aby byla uvedena celá charakteristika nežádoucích účinků léčivého přípravku.

Ve studii kombinované terapie ALFA-0701 patřily mezi klinicky relevantní závažné nežádoucí účinky léčivého přípravku hepatotoxicita, včetně VOD/SOS (3,8 %), krvácení (9,9 %), závažná infekce (41,2 %) a syndrom nádorového rozpadu (1,5 %). Ve studiích monoterapie (studie 201/202/203) patřily mezi klinicky relevantní závažné nežádoucí účinky léčivého přípravku také reakce spojené

s infuzí (2,5 %), trombocytopenie (21,7 %) a neutropenie (34,3 %). Ve studii monoterapie B1761031 patřily mezi klinicky relevantní závažné nežádoucí účinky léčivého přípravku infekce (30,0 %), febrilní neutropenie (22,0 %), pyrexie (6,0 %), krvácení (4,0 %), trombocytopenie (4,0 %), anémie (2,0 %) a tachykardie (2,0 %).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčivého přípravku (> 30 %) ve studii kombinované terapie patřily infekce a krvácení. Ve studiích monoterapie (studie 201/202/203) byly nejčastějšími nežádoucími účinky léčivého přípravku (> 30 %) také pyrexie, nauzea, infekce, zimnice, krvácení, zvracení, trombocytopenie, únava, bolest hlavy, stomatitida, průjem, bolest břicha a neutropenie. Ve studii monoterapie B1761031 patřily mezi nejčastější nežádoucí účinky léčivého přípravku (> 30 %) infekce (50,0 %), febrilní neutropenie (40,0 %) a krvácení (32,0 %).

Nejčastějšími (≥ 1 %) nežádoucími účinky léčivého přípravku vedoucími k trvalému ukončení léčby ve studii kombinované terapie byly trombocytopenie, VOD, krvácení a infekce. Nejčastějšími (≥ 1 %) nežádoucími účinky léčivého přípravku vedoucími k trvalému ukončení léčby ve studiích monoterapie (studie 201/202/203) byly infekce, krvácení, multiorgánové selhání a VOD. Nežádoucími účinky léčivého přípravku vedoucími k trvalému ukončení léčby ve studii monoterapie B1761031 byly infekce a pyrexie.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků léčivého přípravku

Nežádoucí účinky léčivého přípravku jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence, která je definována pomocí následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky léčivého přípravku seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5. Vybrané nežádoucí účinky léčivého přípravku u pacientů léčených přípravkem MYLOTARG ve studii kombinované terapie (ALFA-0701)**

Třídy orgánového systému <i>Frekvence</i> Preferovaný termín	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabin (n = 131)		daunorubicin + cytarabin (n = 137)	
	Všechny stupně %	Stupeň 3/4 %	Všechny stupně %	Stupeň 3/4 %
Infekce a infestace				
<i>Velmi časté</i>				
Infekce ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Cévní poruchy				
<i>Velmi časté</i>				
Krvácení ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Poruchy jater a žlučových cest				
<i>Časté</i>				
Venookluzivní choroba jater ^c	4,6	2,3	1,5	1,5
Vyšetření ***				
<i>Velmi časté</i>				
Snížený hemoglobin	100	86,2	100	89,7
Snížené trombocyty	100	100	100	100
Snížené leukocyty	100	100	99,3	99,3
Snížený počet lymfocytů (absolutní)	98,5	90,7	97,8	89,6
Snížené neutrofily	97,7	96,1	98,5	97,0
Hyperglykémie	92,0	19,2	91,1	17,8
Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST)	89,2	14,0	73,9	9,0
Zvýšený protrombinový čas	84,8	3,3	89,1	0
Prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas	80,0	6,4	57,5	5,5
Zvýšená alkalická fosfatáza	79,7	13,3	68,9	5,3
Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT)	78,3	10,9	81,3	15,7
Zvýšený sérový bilirubin	51,6	7,1	50,8	3,8
Hyperurikémie	32,5	2,6	28,5	0

Zkratka: n = počet pacientů, PT=preferovaný termín.

* Včetně případů s fatálními následky.

** Jen vybraná bezpečnostní data byla shromažďována v této studii s pacienty nově diagnostikovanými s AML.

*** Frekvence je založena na laboratorních hodnotách (Stupeň dle NCI CTCAE v4.03).

^a Infekce zahrnuje sepsi a bakteriemii (53,4 %), mykotickou infekci (15,3 %), infekci dolních cest dýchacích (5,3 %), bakteriální infekci (9,2 %), gastrointestinální infekci (8,4 %), infekci kůže (2,3 %) a jiné infekce (28,4 %).

^b Krvácení zahrnuje krvácení do centrálního nervového systému (3,1 %), krvácení v horní části zažívacího traktu (33,6 %), krvácení v dolní části zažívacího traktu (17,6 %), podkožní krvácení (60,3 %), jiné krvácení (64,9 %) a epistaxi (62,6 %).

^c Venookluzivní choroba jater zahrnuje následující hlášené PT: venookluzivní nemoc a venookluzivní jaterní nemoc*.

Tabulka 6. Nežádoucí účinky léčivého přípravku u pacientů léčených přípravkem MYLOTARG ve studiích monoterapie* a po uvedení na trh**

Třída orgánového systému <i>Frekvence</i> Preferovaný termín	Všechny stupně %	Stupeň 3/4 %
Infekce a infestace		
<i>Velmi časté</i>		
Infekce ^a	68,2	32,8
Poruchy krve a lymfatického systému		
<i>Velmi časté</i>		
Febrilní neutropenie	19,1	11,6
Trombocytopenie ^b	48,4	48,0
Neutropenie ^c	30,3	29,2
Anémie ^d	27,1	24,2
Leukopenie ^c	26,7	26,7
<i>Časté</i>		
Pancytopenie ^f	5,0	4,3
Lymfopenie ^g	3,6	3,2
Poruchy imunitního systému		
<i>Časté</i>		
Reakce spojená s infuzí ^h	7,6	3,6
Poruchy metabolismu a výživy		
<i>Velmi časté</i>		
Hyperglykemie ⁱ	11,2	6,7
Snížená chuť k jídlu	27,1	6,1
<i>Časté</i>		
Syndrom nádorového rozpadu ^{**}	2,5	1,8
Poruchy nervového systému		
<i>Velmi časté</i>		
Bolest hlavy	38,3	12,3
Srdeční poruchy		
<i>Velmi časté</i>		
Tachykardie ^j	13,0	4,3
Cévní poruchy		
<i>Velmi časté</i>		
Krvácení ^{*k}	67,1	23,8
Hypotenze ^l	20,2	14,8
Hypertenze ^m	17,3	10,5
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
<i>Velmi časté</i>		
Dyspnoe ⁿ	27,4	12,6
<i>Není známo</i>		
Intersticiální pneumonie [*]		
Gastrointestinální poruchy		
<i>Velmi časté</i>		
Zvracení	60,6	33,6
Průjem	33,9	14,8
Bolest břicha ^o	33,2	7,2
Nauzea	71,1	39,3
Stomatitida ^p	36,1	12,3
Zácpa	25,3	5,0
<i>Časté</i>		
Ascites	2,9	0,4
Dyspepsie	8,7	1,1
Ezofagitida	1,8	0,7
<i>Není známo</i>		
Neutropenická kolitida [*]		
Poruchy jater a žlučových cest		
<i>Velmi časté</i>		
Zvýšené aminotransferázy ^q	24,5	18,8
Hyperbilirubinemie ^r	13,0	10,5

Třída orgánového systému	Všechny stupně	Stupeň 3/4
<i>Frekvence</i>	%	%
Preferovaný termín		
<i>Časté</i>		
Venookluzivní choroba jater ^s	2,9	1,1
Hepatomegalie	2,5	0,7
Ikterus	2,2	1,1
Abnormální jaterní funkce ^t	2,5	1,4
Zvýšená gama-glutamyltransferáza	1,8	0,7
<i>Méně časté</i>		
Selhání jater ^{*#}	0,4	0,4
Buddův-Chiariho syndrom [#]	0,4	0,4
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
<i>Velmi časté</i>		
Vyrážka ^u	19,9	5,8
<i>Časté</i>		
Erytém ^v	9,4	2,2
Pruritus	5,4	0,4
Poruchy ledvin a močových cest		
<i>Není známo</i>		
Hemoragická cystitida [*]		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
<i>Velmi časté</i>		
Pyrexie ^w	82,7	52,3
Edém ^x	21,3	3,2
Únava ^y	41,2	11,2
Zimnice	67,9	17,3
<i>Časté</i>		
Multiorgánové selhání [*]	2,2	0,7
Vyšetření		
<i>Velmi časté</i>		
Zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi	16,6	7,2
<i>Časté</i>		
Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	8,7	6,1

* Včetně případů s fatálními následky.

** Včetně fatálních nežádoucích účinků léčivého přípravku po uvedení přípravku na trh.

*** Přípravek MYLOTARG při léčbě relabující AML (9 mg/m²) (studie 201/202/203).

Výjimečné případy.

Zkratka: PT = preferovaný termín.

^a Infekce zahrnuje sepsi a bakteriemii (25,6 %), mykotickou infekci (10,5 %), infekci dolních cest dýchacích (13,0 %), infekci horních cest dýchacích (4,3 %), bakteriální infekci (3,6 %), virovou infekci (24,2 %), gastrointestinální infekci (3,3 %), infekci kůže (7,9 %) a jiné infekce (19,5 %). Po uvedení přípravku na trh (frekvence není známa) byly také hlášeny mykotické plicní infekce včetně plicní mykózy a pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii*^{*} a bakteriální infekce včetně infekce způsobené *Stenotrophomonas*.

^b Trombocytopenie zahrnuje následující hlášené PT: snížený počet trombocytů a trombocytopenie^{*}.

^c Neutropenie zahrnuje následující hlášené PT: neutropenie, granulocytopenie a snížený počet neutrofilů.

^d Anémie zahrnuje následující hlášené PT: anémie a snížený hemoglobin.

^e Leukopenie zahrnuje následující hlášené PT: leukopenie a snížený počet leukocytů.

^f Pancytopenie zahrnuje následující hlášené PT: pancytopenie a selhání kostní dřeně.

^g Lymfopenie zahrnuje následující hlášené PT: lymfopenie a snížený počet lymfocytů.

^h Reakce spojená s infuzí zahrnuje následující hlášené PT: reakce spojená s infuzí, kopřivka, hypersenzitivita, bronchospasmus, hypersenzitivita na lék a kopřivka v místě injekce[#].

ⁱ Hyperglykemie zahrnuje následující hlášené PT: hyperglykemie a zvýšená glykemie[#].

^j Tachykardie zahrnuje následující hlášené PT: tachykardie, sinusová tachykardie, zvýšená srdeční frekvence[#] a supraventrikulární tachykardie[#].

^k Krvácení zahrnuje krvácení do centrálního nervového systému (5,1 %), krvácení v horní části zažívacího traktu (21,3 %), krvácení v dolní části zažívacího traktu (15,2 %), podkožní krvácení (28,5 %), jiné krvácení (32,9 %) a epistaxi (28,5 %).

^l Hypotenze zahrnuje následující hlášené PT: hypotenze a snížený krevní tlak.

^m Hypertenze zahrnuje následující hlášené PT: hypertenze a zvýšený krevní tlak.

ⁿ Dyspnoe zahrnuje následující hlášené PT: dyspnoe a námahová dušnost.

^o Bolest břicha zahrnuje následující hlášené PT: bolest břicha, bolest dolní poloviny břicha, bolest horní poloviny břicha, břišní diskomfort a citlivost břicha.

^p Stomatitida zahrnuje následující hlášené PT: zánět sliznice, orofaryngeální bolest, stomatitida, vřed úst, bolest úst, puchýře ústní sliznice, aftózní stomatitida, vřed jazyka, glosodynie, erytém ústní sliznice, glositida[#] a orofaryngeální

- puchýře[#].
- ^q Zvýšené aminotransferázy zahrnují následující hlášené PT: zvýšené aminotransferázy, hepatocelulární poškození, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza a zvýšené jaterní enzymy.
 - ^r Hyperbilirubinemie zahrnuje následující hlášené PT: zvýšený sérový bilirubin a hyperbilirubinemie.
 - ^s Venookluzivní choroba jaterní zahrnuje následující hlášené PT: venookluzivní choroba a venookluzivní choroba jater[#].
 - ^t Abnormální jaterní funkce zahrnuje následující hlášené PT: abnormální funkční jaterní test a abnormální jaterní funkce.
 - ^u Vyrážka zahrnuje následující hlášené PT: vyrážka, dermatitida[#], alergická dermatitida[#], bulózní dermatitida, kontaktní dermatitida, exfoliativní dermatitida[#], polékový kožní výsev, svědění alergického původu[#] a erytematózní vyrážka[#], makulózní vyrážka[#], makulopapulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědicí vyrážka, vezikulózní vyrážka[#].
 - ^v Erytém zahrnuje následující hlášené PT: erytém v místě katétru, erytém a erytém v místě infuze[#].
 - ^w Pyrexie zahrnuje následující hlášené PT: pyrexie, zvýšená tělesná teplota a hypertermie.
 - ^x Edém zahrnuje následující hlášené PT: edém, edém obličeje, periferní edém, otok obličeje, generalizovaný edém a periorbitální edém.
 - ^y Únava zahrnuje následující hlášené PT: únava, astenie, letargie a malátnost.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hepatotoxicita, včetně jaterní VOD/SOS

Ve studii kombinované terapie byly shromažďovány údaje o VOD a jaterních laboratorních abnormalitách. Bližší charakteristika nežádoucích hepatotoxických účinků pochází ze studií monoterapie.

Ve studii kombinované terapie (n = 131) byly příhody VOD hlášeny u 6 (4,6 %) pacientů během léčby nebo po ní a 2 (1,5 %) z těchto příhod byly fatální (viz tabulka 5). Pět (3,8 %) z těchto příhod VOD nastalo do 28 dní od jakékoli dávky gemtuzumabu ozogamicinu. Jedna příhoda VOD se objevila za déle než 28 dní od poslední dávky gemtuzumabu ozogamicinu a 1 z těchto příhod se objevila několik dní od zahájení přípravného režimu HSCT. Medián doby od poslední dávky gemtuzumabu ozogamicinu do nástupu VOD byl 9 dní (rozsah: 2-298 dní). Výskyt VOD byl také hlášen u 2 pacientů dostávajících přípravek MYLOTARG jako následnou terapii po relapsu AML po chemoterapii v kontrolním rameni studie kombinované terapie. U obou těchto pacientů se VOD vyskytla za více než 28 dní po poslední dávce gemtuzumabu ozogamicinu. U jednoho z těchto pacientů se VOD vyskytla za 25 dní po následné HSCT.

Ve studii monoterapie B1761031 nebyly u žádného pacienta hlášeny žádné příhody VOD. Nicméně u 1 (2,0 %) pacienta došlo k fatálnímu syndromu kapilárního úniku, jehož příznaky odpovídaly VOD (ascites a hyperbilirubinemie). Příhody hepatotoxicity stupně 3 zahrnovaly zvýšenou gamaglutamyltransferázu (4,0 %), zvýšenou alaninaminotransferázu (2,0 %), zvýšenou aspartátaminotransferázu (2,0 %), hypalbuminemii (2,0 %) a zvýšené aminotransferázy (2,0 %). U žádného z pacientů se nevyskytla hepatotoxicita stupně 4 nebo 5.

Na základě analýzy potenciálních rizikových faktorů byla u dospělých pacientů léčených nefrakcionovanými dávkami přípravku MYLOTARG v monoterapii, kteří před expozicí gemtuzumabem ozogamicinem podstoupili HSCT, 2,6krát vyšší pravděpodobnost (95% interval spolehlivosti [IS]: 1,448–4,769) rozvoje VOD v porovnání s pacienty bez HSCT před léčbou gemtuzumabem ozogamicinem; u pacientů, kteří po léčbě gemtuzumabem ozogamicinem podstoupili HSCT, byla 2,9krát vyšší pravděpodobnost (95% IS: 1,502–5,636) rozvoje VOD v porovnání s pacienty bez HSCT po léčbě gemtuzumabem ozogamicinem; a u pacientů, kteří měli na počátku léčby středně těžkou / těžkou poruchu funkce jater, byla 8,7krát vyšší pravděpodobnost (95% IS: 1,879–39,862) rozvoje VOD v porovnání s pacienty bez středně těžké / těžké poruchy funkce jater na počátku léčby.

U pacientů je třeba monitorovat známky hepatotoxicity podle doporučení v bodě 4.4. V rámci léčby známek a příznaků hepatotoxicity může být nutné přerušit nebo trvale ukončit podávání přípravku MYLOTARG (viz bod 4.2).

Myelosuprese

Ve studii kombinované terapie u pacientů s dříve neléčenou *de novo* AML dostávajících frakcionované dávky gemtuzumabu ozogamicinu v kombinaci s chemoterapií byly pozorovány poklesy stupně 3/4 v počtech leukocytů u 131 (100 %) pacientů, v počtech neutrofilů u 124 (96,1 %) pacientů a v počtech trombocytů u 131 (100 %) pacientů.

Během indukční fáze dosáhlo 109 (83,2 %) pacientů obnovy počtu trombocytů na hodnotu 50 000/mm³ a 99 (75,6 %) pacientů na hodnotu 100 000/mm³. Medián doby do obnovy počtu trombocytů na hodnotu 50 000/mm³ byl 34 dní a na hodnotu 100 000/mm³ 35 dní. Během konsolidační fáze 1 dosáhlo 92 (94,8 %) pacientů obnovy počtu trombocytů na hodnotu 50 000/mm³ a 71 (73,2 %) pacientů na hodnotu 100 000/mm³. Medián doby do obnovy počtu trombocytů na hodnotu 50 000/mm³ byl 32 dní a na hodnotu 100 000/mm³ 35 dní. Během konsolidační fáze 2 dosáhlo 80 (97,6 %) pacientů obnovy počtu trombocytů na hodnotu 50 000/mm³ a 70 (85,4 %) pacientů na hodnotu 100 000/mm³. Medián doby do obnovy počtu trombocytů na hodnotu 50 000/mm³ byl 36,5 dne a na hodnotu 100 000/mm³ 43 dní.

U 22 (20,4 %) pacientů nastala trombocytopenie s počty trombocytů < 50 000/mm³ přetrvávající 45 dní po zahájení terapie u pacientů reagujících na léčbu (CR a neúplná obnova počtu trombocytů [CRp]). Počet pacientů s perzistující trombocytopenií zůstal v jednotlivých fázích léčby podobný (8 [7,4 %] pacientů v indukční fázi, 8 [8,5 %] pacientů v konsolidační fázi 1 a 10 [13,2 %] pacientů v konsolidační fázi 2).

Během indukční fáze dosáhlo 121 (92,4 %) pacientů zdokumentované obnovy počtu neutrofilů na hodnotu ANC 500/mm³ a 118 (90,1 %) pacientů na hodnotu 1 000/mm³. Medián doby do obnovy počtu neutrofilů na hodnotu ANC 500/mm³ a na hodnotu 1 000/mm³ byl 25 dní. Během konsolidační fáze 1 terapie dosáhlo 94 (96,9 %) pacientů obnovy počtu neutrofilů na hodnotu 500/mm³ a 91 (94 %) pacientů dosáhlo obnovy počtu na hodnotu 1 000/mm³. Medián doby do obnovy počtu neutrofilů na hodnotu ANC 500/mm³ byl 21 dní a na hodnotu 1 000/mm³ 25 dní. Během konsolidační fáze 2 terapie dosáhlo 80 (97,6 %) pacientů obnovy počtu neutrofilů na hodnotu 500/mm³ a 79 (96,3 %) pacientů dosáhlo obnovy počtu na hodnotu 1 000/mm³. Medián doby do obnovy počtu neutrofilů na hodnotu ANC 500/mm³ byl 22 dní a na hodnotu 1 000/mm³ 27 dní.

Ve studii kombinované terapie u pacientů s *de novo* AML léčených frakcionovanými dávkami gemtuzumabu ozogamicinu v kombinaci s chemoterapií (n = 131) se u 102 (77,9 %) pacientů vyskytl závažné infekce (stupeň ≥ 3) bez ohledu na kauzalitu. V souvislosti s léčbou bylo u 1 (0,8 %) pacienta hlášeno úmrtí následkem septického šoku. Fatální závažná infekce byla hlášena u 2 (1,53 %) pacientů v rameni s přípravkem MYLOTARG a u 4 (2,92 %) pacientů v kontrolním rameni.

Ve studii kombinované terapie (n = 131) byly u 118 (90,1 %) pacientů hlášeny všechny stupně krvácivých příhod a u 27 (20,6 %) pacientů byly hlášeny krvácivé příhody stupně 3/4. Nejčastější krvácivými příhodami stupně 3 byly hematemeze (3,1 %), hemoptýza (3,1 %) a hematurie (2,3 %). U 4 (3,1 %) pacientů byly hlášeny krvácivé příhody stupně 4 (gastrointestinální krvácení, krvácení a plicní alveolární krvácení [2 pacienti]). U 3 (2,3 %) pacientů byly hlášeny fatální krvácivé příhody (mozkový hematom, intrakraniální hematom a subdurální hematom).

Ve studii monoterapie B1761031 (n = 50) byly u 10 (20 %) pacientů hlášeny infekce stupně 3/4. Nejčastěji (≥ 5,0 %) hlášenými infekcemi stupně 3/4 byly sepse a pneumonie, obě hlášené u 3 (6 %) pacientů. U 6 (12,0 %) pacientů došlo k infekci stupně 5 (sepse u 4 [8,0 %], atypická pneumonie a pneumonie způsobená virem COVID-19 shodně u 1 [2,0 %] pacienta). Krvácivé příhody jakéhokoli stupně byly hlášeny u 16 (32,0 %) pacientů. Ke krvácivým příhodám stupně 3/4 došlo u 2 (4,0 %) pacientů (žaludeční krvácení stupně 3 a traumatické intrakraniální krvácení stupně 4 shodně u 1 pacienta). Nebyly hlášeny žádné fatální krvácivé příhody.

Léčba pacientů se závažnou infekcí, krvácením nebo jinými následky myelosuprese, včetně závažné neutropenie nebo perzistující trombocytopenie, může vyžadovat odložení dávky nebo trvalé ukončení léčby přípravkem MYLOTARG (viz body 4.2 a 4.4).

Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů má i tento přípravek imunogenní potenciál.

Přítomnost protilékových protilátek (ADA, anti-drug antibody) proti přípravku MYLOTARG byla vyhodnocována pomocí metody elektrochemiluminiscence (ECL). U pacientů, kteří měli pozitivní nález ADA, byly dále na buněčné úrovni vyšetřeny neutralizační protilátky (NAb) proti přípravku MYLOTARG.

Ve studii monoterapie B1761031 u 50 léčených dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní CD33-pozitivní AML byl výskyt ADA 12,0 % (6/50) a NAb 2,0 % (1/50). Přítomnost ADA neměla žádný statisticky významný ani klinicky relevantní vliv na PK celkové protilátky hP67.6 nebo konjugovaného kalicheamicinu. U žádného z pacientů nedošlo k anafylaxi, hypersenzitivitě nebo jiným klinickým následkům v souvislosti s ADA. Nic nenasvědčuje, že by přítomnost ADA jakkoli přímo narušovala bezpečnost tohoto přípravku.

Ve studii MyeChild 01 u 54 léčených pediatrických pacientů ve věku ≥ 12 měsíců s nově diagnostikovanou AML, která byla zaměřena na hledání dávky, byl celkový výskyt ADA napříč kohortami 2 % (1/49). Pro ADA-pozitivní pacienty nebyly hlášeny žádné reakce spojené s infuzí jako nežádoucí události zvláštního významu.

Detekce ADA silně závisí na citlivosti a specifitě testu. Naměřená pozitivita na protilátky může být ovlivněna několika faktory, včetně použité metody, koncentrací cirkulujícího gemtuzumabu ozogamicinu, manipulace se vzorkem, doby odběru vzorku, konkomitantně užívaných léků a původního onemocnění. Proto může být porovnání výskytu protilátek proti gemtuzumabu ozogamicinu s výskytem protilátek proti jiným přípravkům zavádějící.

Pediatrická populace

Dříve neléčená AML

Bezpečnost a účinnost přípravku MYLOTARG u dětí a dospívajících do 15 let s dříve neléčenou AML nebyla stanovena (viz bod 4.2).

V dokončené randomizované studii fáze 3 AAML0531 s pediatrickými pacienty (viz bod 5.1) zkoumající gemtuzumab ozogamicin v kombinaci s intenzivní terapií první linie u 1 063 nově diagnostikovaných dětí (93,7 % pacientů ve věku < 18 let) a mladých dospělých (6,3 % pacientů) ve věku 0 až 29 let s *de novo* AML se bezpečnostní profil podobal profilu pozorovanému v jiných studiích gemtuzumabu ozogamicinu v kombinaci s intenzivní chemoterapií u dospělých pacientů s *de novo* AML. Optimální dávku gemtuzumabu ozogamicinu však pro pediatrické pacienty nebylo možné stanovit, jelikož během druhého intenzifikačního období studie AAML0531 po druhé dávce gemtuzumabu ozogamicinu mělo větší procento pacientů v rameni s gemtuzumabem ozogamicinem prodlouženou dobu obnovy počtu neutrofilů (> 59 dní) v porovnání se srovnávacím ramenem (21,0 % vs. 11,5 %) a více pacientů během remise zemřelo (5,5 % vs. 2,8 %).

V pediatrické studii MyeChild 01 (viz bod 5.1) s gemtuzumabem ozogamicinem v kombinaci s indukční terapií (cytarabin plus mitoxantron nebo lipozomální daunorubicin) u 54 dětí ve věku ≥ 12 měsíců s nově diagnostikovanou AML, ve které byla hledána optimální dávka, byl bezpečnostní profil podobný profilu pozorovanému v jiných studiích s gemtuzumabem ozogamicinem v kombinaci s intenzivní chemoterapií u dospělých a pediatrických pacientů s *de novo* AML. Míra výskytu infekce všech stupňů byla 57,4 %. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky \geq stupně 3 pro všechny kohorty byly febrilní neutropenie (92,6 %), trombocytopenie (90,7 %), neutropenie (87,0 %) a anemie (83,3 %). Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky pro všechny kohorty byly febrilní neutropenie (29,6 %) a infekce (14,8 %). Závažná febrilní neutropenie se vyskytla u 13,3 % pacientů v kohortě 1, 15,0 % pacientů v kohortě 2 a 57,9 % pacientů v kohortě 3. Do 45. dne po 1. nebo 2. fázi se u 27,8 % pacientů neobnovil počet neutrofilů na $1\ 000/\text{mm}^3$ a u 11,1 % pacientů se neobnovil počet

trombocytů nezávislých na transfuzi na 80 000/mm³ v důsledku dokumentované aplazie/hypoplazie kostní dřeně. VOD se objevila během období po transplantaci u 13 % pacientů. Fatální VOD byla pozorována u 1,9 % pacientů.

Relabující nebo refrakterní AML

Bezpečnost a účinnost přípravku MYLOTARG u pediatrických pacientů s relabující nebo refrakterní AML nebyla stanovena (viz body 4.1 a 4.2).

Výsledky bezpečnosti pozorované v systematickém přehledu literatury zaměřeném na studie vyhodnocující přípravek MYLOTARG u pediatrických pacientů (viz bod 5.1) jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7. Výsledky bezpečnosti ze systematického přehledu literatury týkajícího se pediatrických pacientů s relabující nebo refrakterní AML léčených přípravkem MYLOTARG

	Monoterapie						Kombinace ^a					
	Frakcionovaný ^b MYLOTARG			Nefrakcionovaný ^b MYLOTARG			Frakcionovaný ^b MYLOTARG			Nefrakcionovaný ^b MYLOTARG		
	Počet studií	n na studii (rozsah)	Četnost ^c (%)	Počet studií	n na studii (rozsah)	Četnost (%)	Počet studií	n na studii (rozsah)	Četnost (%)	Počet studií	n na studii (rozsah)	Četnost (%)
VOD	1	6	0	10	5, 30	6,8	2	3, 17	0	5	5, 84	4,4
VOD po HSCT	Nehlášeno			5	4, 14	19,1	2	3, 8	0	2	12, 28	14,7
Úmrtí^d	1	6	0	4	6, 29	10,8	Nehlášeno			3	5, 45	6,5
Infekce	5 studií; n na studii (rozsah) 12–30; 28,4 %						4 studie; n na studii (rozsah) 12–84; 42,2 %					
Myelosuprese^e	Téměř u všech pacientů (> 90 %) se během studie vyskytla myelosuprese.											

a: Jestliže byl přípravek MYLOTARG podáván v kombinaci, byl cytarabin součástí dané hodnocené kombinace v 8 z 9 studií.
b: Frakcionované dávky přípravku MYLOTARG odkazují na dávku 3 mg/m² v 1., 4. a 7. den. Nefrakcionované dávky přípravku MYLOTARG odkazují na 2 dávky během cyklu (rozsah celkové dávky 1,8 mg/m² – 9 mg/m²), a to s odstupem nejméně 14 dní.
c: Četnost v rámci jednotlivých studií byla stanovena za použití metody váženého inverzního rozptylu s fixními účinky. Podíly byly transformovány za použití dvojité transformace funkce arcsin podle Freemana-Tukeyho, a to před sloučením studií, a stanovena četnost po sloučení studií byla zpětně transformována za použití harmonického průměru velikosti vzorku ve studiích.
d: Do 30 dní od poslední dávky přípravku MYLOTARG.
e: Pokud bylo analyzováno, medián doby do úpravy (definované jako 20 x 10⁹/l nebo 50 x 10⁹/l pro trombocyty a 0,5 x 10⁹/l pro neutrofilů) byl v rozsahu 42–48 dní pro trombocyty a 30–37 dní pro neutrofilů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Z klinické praxe nebyly hlášeny žádné případy předávkování přípravkem MYLOTARG. U dospělých pacientů nebyly testovány jednorázové dávky vyšší než 9 mg/m². Léčba předávkování přípravkem MYLOTARG má zahrnovat obecná podpurná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, ATC kód: L01FX02

Mechanismus účinku

Gemtuzumab ozogamicin je ADC cílený proti CD33. Gemtuzumab je humanizovaná protilátka imunoglobulinu třídy G subtypu 4 (IgG4), která specificky rozpoznává lidský antigen CD33. Obsažená protilátka se váže specificky na antigen CD33, což je adhezivní protein dependentní na kyselině sialové a nacházející se na povrchu myeloidních leukemických blastů a nezralých zdravých buněk myelomonocytární linie, ale nikoli na povrchu zdravých hematopoetických kmenových buněk. Malá molekula N-acetyl-gama-kalicheamicin je cytotoxický semisyntetický přírodní produkt. N-acetyl-gama-kalicheamicin je na protilátku kovalentně navázán prostřednictvím AcBut linkeru (4-(4-acetylfenoxy)butanová kyselina). Neklinické údaje naznačují, že protinádorová aktivita gemtuzumabu ozogamicinu vychází z vazby ADC na nádorové buňky exprimující CD33, následně internalizace komplexu ADC-CD33 a uvolnění N-acetyl-gama-kalicheamicin-dimethylhydrazidu uvnitř buněk prostřednictvím hydrolytického štěpení linkeru. Aktivace N-acetyl-gama-kalicheamicin-dimethylhydrazidu indukuje dvouřetězcové zlomy DNA, což následně vyvolává zástavu buněčného cyklu a apoptickou buněčnou smrt.

Předpokládá se, že k zajištění maximálního pokrytí leukemických blastických buněk kalicheamicinem je zapotřebí saturovat vysoké procento CD33-antigenních míst. Několik studií zabývajících se jedinou látkou měřilo saturaci CD33 po dávce přípravku MYLOTARG u pacientů s relabující a refrakterní AML. V rámci všech těchto studií byla po dávce přípravku MYLOTARG při všech hladinách dávky od 2 mg/m² výše pozorována téměř maximální saturace periferních CD33, což naznačuje, že nízká dávka GO postačí k vyvázání všech dostupných CD33 míst.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie ALFA-0701 u dříve neléčených pacientů s de novo AML

Účinnost a bezpečnost přípravku MYLOTARG byla hodnocena v multicentrické randomizované otevřené studii fáze 3 srovnávající přidání přípravku MYLOTARG do standardního chemoterapeutického indukčního režimu daunorubicinu a cytarabinu (DA) a použití samotného DA. Vhodní pacienti byli ve věku od 50 do 70 let a měli dříve neléčenou *de novo* AML (studie ALFA-0701). Pacienti s akutní promyelocytární leukémií (APL, AML3) byli ze studie vyloučeni.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez příhody (EFS, event-free survival). Mezi sekundární cílové parametry patřil výskyt CR a CRp, přežití bez relapsu (RFS, relapse-free survival), celkové přežití (OS, overall survival) a bezpečnost kombinace DA s přípravkem MYLOTARG nebo bez něj.

Celkem bylo v této studii randomizováno 271 pacientů, z toho 135 bylo zařazeno do indukční léčby s 3+7 DA a frakcionovanými 3 mg/m² × 3 dávkami přípravku MYLOTARG a 136 do léčby s pouze 3+7 DA (viz bod 4.2). Povolena byla i druhá fáze indukční terapie s DA, ale bez přípravku MYLOTARG bez ohledu na rameno. Pacienti v kterémkoli rameni, kteří nevstoupili do druhé fáze indukční terapie a nedosáhli po indukci CR, měli možnost záchranné terapie složené z idarubicinu, AraC a G-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů).

Pacienti s CR nebo CRp dostali konsolidační terapii se 2 fázemi léčby zahrnujícími DNR a AraC s přípravkem MYLOTARG nebo bez něj (v závislosti na počáteční randomizaci). Pacienti, u kterých nastala remise, mohli také podstoupit alogenní transplantaci. Doporučený interval mezi poslední dávkou přípravku MYLOTARG a transplantací byl nejméně 2 měsíce.

Celkově byl medián věku pacientů 62 let (v rozsahu 50 až 70 let) a většina pacientů (87,8 %) měla na začátku léčby stav ECOG PS 0 až 1. Výchozí charakteristiky byly mezi léčebnými rameny rozloženy rovnoměrně s výjimkou pohlaví. Do ramene s přípravkem MYLOTARG bylo přiřazeno vyšší procento mužů (54,8 %) než do ramene pouze s DA (44,1 %). Celkem 59,0 % pacientů mělo nemoc se zdokumentovaným příznivým/středním rizikem podle klasifikace rizik dle NCCN (National Comprehensive Cancer Network) a 65,3 % podle ELN (European LeukaemiaNet) 2010. U 194/271 (71,6 %) pacientů byla průtokovou cytometrií zjištěna exprese CD33 na AML blastech harmonizovaná

z výsledků místních laboratoří. U několika pacientů (13,7 %) byla exprese CD33 nízká (méně než 30 % blastů).

Studie dosáhla svého primárního cíle, totiž prokázat, že přidáním přípravku MYLOTARG ve frakcionovaných dávkách (3 mg/m² × 3 dávky) ke standardní indukční chemoterapii u pacientů s dříve neléčenou *de novo* AML se dosáhlo statisticky i klinicky významného zlepšení EFS. Medián EFS byl 17,3 měsíce (95% IS: 13,4–30,0) v rameni s přípravkem MYLOTARG vs. 9,5 měsíce (95% IS: 8,1–12,0) v rameni pouze s DA; relativní riziko (HR) 0,562 (95% IS: 0,415–0,762); 2stranná hodnota p = 0,0002 v log-rank testu. Údaje o účinnosti ze studie ALFA-0701 jsou shrnuty v tabulce 8 a Kaplan-Meierova křivka pro EFS je zobrazena na obrázku 1.

Tabulka 8. Výsledky účinnosti ze studie ALFA-0701 (populace mITT)

	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabin	daunorubicin + cytarabin
Přežití bez příhody (podle zkoušejícího)	n = 135	n = 136
Počet příhod, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Medián EFS v měsících [95% IS] ^a	17,3 [13,4–30,0]	9,5 [8,1–12,0]
2letá pravděpodobnost EFS [95% IS] ^b	42,1 [32,9–51,0]	18,2 [11,1–26,7]
3letá pravděpodobnost EFS [95% IS] ^b	39,8 [30,2–49,3]	13,6 [5,8–24,8]
Poměr rizik [95% IS] ^c	0,562 [0,415–0,762]	
p-hodnota ^d	0,0002	
Přežití bez relapsu (podle zkoušejícího)	n = 110	n = 100
Počet příhod, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Medián RFS v měsících [95% IS] ^a	28,0 [16,3–NE]	11,4 [10,0–14,4]
Poměr rizik [95% IS] ^c	0,526 [0,362–0,764]	
p-hodnota ^d	0,0006	
Celkové přežití	n = 135	n = 136
Počet úmrtí, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Medián OS v měsících [95% IS] ^a	27,5 [21,4–45,6]	21,8 [15,5–27,4]
Poměr rizik [95% IS] ^c	0,807 [0,596–1,093]	
p-hodnota ^d	0,1646	
Výskyt odpovědí (podle zkoušejícího)	n = 135	n = 136
Celková odpověď, % [95% IS] ^e	81,5 [73,89–87,64]	73,5 [65,28–80,72]
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Pomeř rizik [95% IS] ^f	7,95 [–3,79–19,85]	
p-hodnota ^g	0,1457	

Na základě výchozí definice EFS: data příhod (selhání indukce, relaps, úmrtí) stanovená zkoušejícím.

Do populace mITT spadali všichni pacienti, kteří byli randomizováni, vyjma pacientů, kteří stáhli svůj souhlas s účastí před zahájením léčby a byli analyzováni podle toho, do kterého ramene byli původně randomizováni.

Zkratky: CR = kompletní remise; CRp = kompletní remise s neúplnou obnovou počtu trombocytů; EFS = přežití bez příhody; IS = interval spolehlivosti; mITT = modifikovaná Intent-to-Treat; n = počet; NE = nelze určit; OS = celkové přežití; RFS = přežití bez relapsu.

^a Medián odhadnutý Kaplan-Meierovou metodou; IS založený na metodě Brookmeyer-Crowleyho s transformací log-log.

^b Odhadnuto z Kaplan-Meierovy křivky. Pravděpodobnost (%) vypočtená metodou „product-limit“; IS vypočtený z transformace log-log pravděpodobnosti přežití za využití normálové aproximace a Greenwoodovy rovnice.

^c Založeno na modelu poměrných rizik dle Coxe vs. daunorubicin + cytarabin.

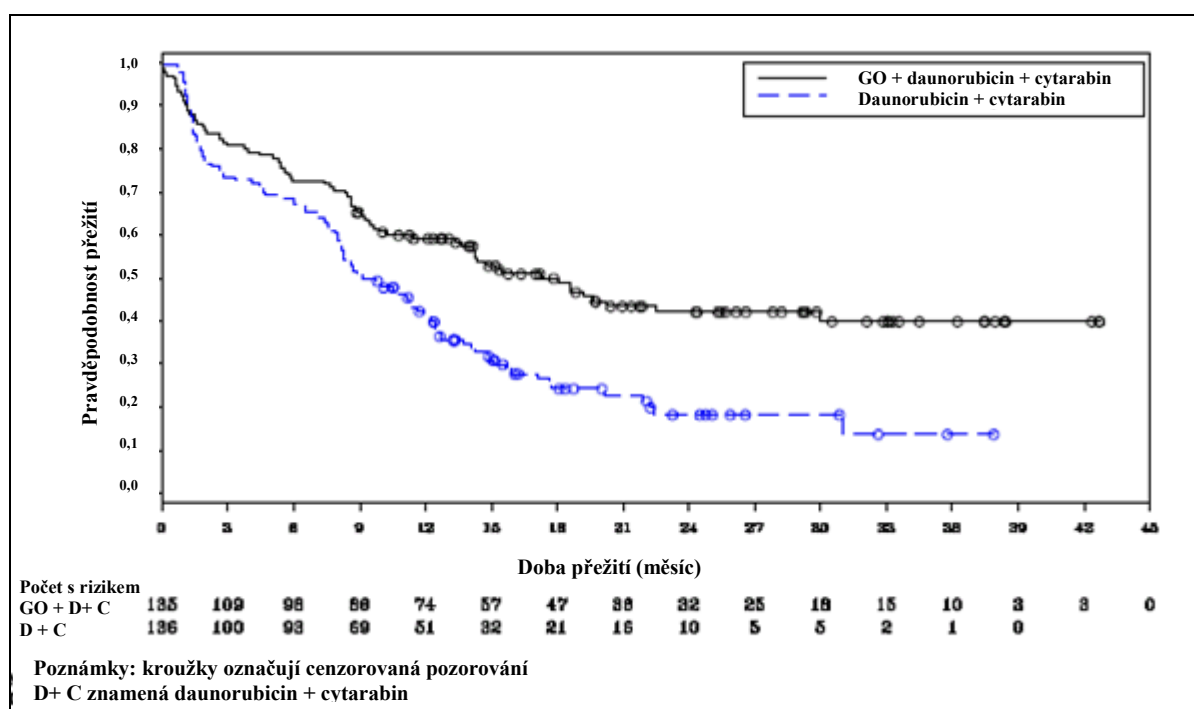
^d 2stranná p-hodnota z log-rank testu.

^e Odpověď definovaná jako CR + CRp.

^f Celkový rozdíl odpovědí; IS založený na metodě Santnera a Snella.

^g Na základě Fisherova exaktního testu.

Obrázek 1. Kaplan-Meierova křivka přežití bez příhody na základě hodnocení zkoušejícího ve studii ALFA-0701 (populace mITT)



Zkratky: C = cytarabin; D = daunorubicin; GO = gemtuzumab ozogamicin; mITT = modifikovaná Intent-to-Treat.

Použití u AML s nepříznivým rizikem dle cytogenetiky

Analýzou podskupin ve studii ALFA-0701 se zjistilo, že přidání přípravku MYLOTARG do standardní kombinované chemoterapie nezlepšilo EFS v podskupině pacientů s nepříznivým rizikem dle cytogenetiky (HR 1,11; 95% IS: 0,63; 1,95). EFS a OS analyzované podle cytogenetické klasifikace rizika a cytogenetické/molekulární klasifikace rizika jsou uvedeny v tabulce 9 a tabulce 10 níže.

Tabulka 9. Přežití bez příhody hodnocené zkoušejícím dle klasifikace rizika u AML ze studie ALFA-0701 (mITT populace)

	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabin	daunorubicin + cytarabin
Cytogenetika (příznivé/střední riziko), n	94	95
Počet příhod, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Medián EFS v měsících [95% IS] ^a	22,5 [15,5; NE]	11,6 [8,3; 13,7]
Poměr rizik [95% IS] ^b	0,460 [0,313; 0,676]	
p-hodnota ^c	< 0,0001	
Cytogenetika (nepříznivé riziko), n	27	30
Počet příhod, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Medián EFS v měsících [95% IS] ^a	4,5 [1,1; 7,4]	2,8 [1,6; 8,7]
Poměr rizik [95% IS] ^b	1.111 [0.633; 1.949]	
p-hodnota ^c	0.7151	

	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabin	daunorubicin + cytarabin
ELN (příznivé/střední riziko), n	86	91
Počet příhod, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Medián EFS v měsících [95% IS] ^a	22,5 [15,5; NE]	12,2 [8,5; 14,3]
Poměr rizik [95% IS] ^b	0,485 [0,325; 0,724]	
p-hodnota ^c	0,0003	
ELN (nepříznivé riziko), n	37	36
Počet příhod, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Medián EFS v měsících [95% IS] ^a	7,4 [3,7; 14,3]	4,0 [1,7; 8,6]
Poměr rizik [95% IS] ^b	0,720 [0,430; 1,205]	
p-hodnota ^c	0,2091	

Studie ALFA-0701 nebyla navržena k prospektivní analýze benefitu léčivého přípravku MYLOTARG v podskupinách; analýzy jsou prezentovány pouze k popisným účelům.

Na základě primární definice EFS: data příhod (selhání indukční léčby, relaps nebo úmrtí) určená hodnocením zkoušejícího.

mITT populace zahrnovala všechny randomizované pacienty, pokud nevzali zpět informovaný souhlas před zahájením terapie a byli analyzováni dle iniciačního ramene randomizace.

Zkratky: AML =akutní myeloidní leukémie; EFS=přežití bez příhody; ELN=European LeukaemiaNet; IS=interval spolehlivosti; mITT=modifikovaná populace se záměrem léčit ; n=počet; NE=nehodnotitelné.

^a. Medián hodnocený dle Kaplan-Meierovy metody; IS na základě Brookmeyera a Crowleyho metody s slog-log transformací.

^b. Na základě Coxova modelu proporcionálních rizik versus daunorubicin+cytarabin.

^c. 2stranná p-hodnota z log-rank testu.

Tabulka 10. Celkové přežití dle klasifikace rizika u AML ze studie ALFA-0701 (mITT populace)

	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabin	daunorubicin + cytarabin
Cytogenetika (příznivé/střední), n	94	95
Počet úmrtí, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
Medián OS v měsících [95% IS] ^a	38,6 [24,4; NE]	26,0 [18,9; 39,7]
Poměr rizik [95% IS] ^b	0,747 [0,511; 1,091]	
p-hodnota ^c	0,1288	
Cytogenetika (nepříznivé riziko), n	27	30
Počet úmrtí, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
Medián OS v měsících [95% IS] ^a	12,0 [4,2; 14,2]	13,5 [9,4; 27,3]
Poměr rizik [95% IS] ^b	1,553 [0,878; 2,748]	
p-hodnota ^c	0,1267	
ELN (příznivé/střední riziko), n	86	91
Počet úmrtí, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
Medián OS v měsících [95% IS] ^a	45,6 [25,5; NE]	26,9 [19,3; 46,5]
Poměr rizik [95% IS] ^b	0,730 [0,489; 1,089]	
p-hodnota ^c	0,1216	
ELN (nepříznivé riziko), n	37	36
Počet úmrtí, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
Medián OS v měsících [95% IS] ^a	13,2 [7,0; 18,5]	13,5 [10,8; 19,8]
Poměr rizik [95% IS] ^b	1,124 [0,677; 1,867]	
p-hodnota ^c	0,6487	

Studie ALFA-0701 nebyla navržena k prospektivní analýze benefitu léčivého přípravku MYLOTARG v podskupinách; analýzy jsou prezentovány pouze k popisným účelům.

mITT populace zahrnovala všechny randomizované pacienty, pokud nevzali zpět informovaný souhlas před zahájením terapie a byli analyzováni dle iniciálního ramene randomizace.

Zkratky: AML =akutní myeloidní leukémie; EFS=přežití bez příhody; ELN=European LeukaemiaNet; IS=interval spolehlivosti; mITT=modifikovaná populace se záměrem léčit; n=počet; NE=nehodnotitelné.

a. Medián hodnocený dle Kaplan-Meierovy metody; IS na základě Brookmeyera a Crowleyho metody s log-log transformací.

b. Na základě Coxova modelu proporcionálních rizik versus daunorubicin+cytarabin.

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

Pediatrická populace

Dříve neléčená AML

COG AAML0531

V randomizované studii (COG AAML0531) hodnotící standardní chemoterapii samotnou nebo v kombinaci s přípravkem MYLOTARG u 1 063 nově diagnostikovaných dětí s AML (93,7 % pacientů < 18 let) a mladých dospělých (6,3 % pacientů); průměrný věk byl 8,9 let (rozsah: 0–29 let), byli pacienti s *de novo* AML náhodně přiřazeni buď do skupiny se samotnou standardní 5fázovou chemoterapií, nebo do skupiny se stejnou chemoterapií doplněnou o 2 dávky přípravku MYLOTARG (3 mg/m²/dávka) podané jednou v indukční fázi 1 a jednou v intenzifikační fázi 2. Ze studie vyplývá, že přidání přípravku MYLOTARG k intenzivní chemoterapii prokazatelně zlepšuje EFS (3 roky: 50,6 % vs. 44,0 %; HR 0,838; 95% IS: 0,706–0,995; p = 0,0431) u *de novo* AML díky snížení rizika relapsu. Také byl pozorován statisticky nevýznamný trend prodlužování OS v rameni s přípravkem MYLOTARG (3 roky: 72,4 % vs. 67,6 %; HR 0,904; 95% IS: 0,721–1,133; p = 0,3799). U pacientů s AML s nízkým rizikem však byla rovněž byla pozorována zvýšená toxicita (mortalita na poremisní toxicitu), jež byla dána do spojitosti s déle trvající neutropenií vzniklou po podání gemtuzumabu ozogamicinu v intenzifikační fázi 2 (viz body 4.2 a 4.8). Během remise zemřelo celkem 29 (5,5 %)

pacientů v rameni s přípravkem MYLOTARG a 15 (2,8 %) pacientů ve srovnávacím rameni. Proto nebylo možné stanovit optimální dávku gemtuzumabu ozogamicinu pro pediatrické pacienty a nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování (viz bod 4.2).

MyeChild 01

Hlavní část pediatrické studie MyeChild 01, která byla zaměřena na hledání optimální dávky, zkoumala počet dávek přípravku MYLOTARG 3 mg/ m² (až do maximálně 3 dávek; maximální jednorázová dávka přípravku je 5 mg, což odpovídá 5mg injekční lahvičce), které lze bezpečně kombinovat s cytarabinem plus mitoxantronem nebo lipozomálním daunorubicinem v indukční terapii. Hlavní kritéria zařazení zahrnovala pacienty ve věku \geq 12 měsíců a < 18 let při vstupu do klinického hodnocení a diagnózu AML / vysoce rizikového MDS (> 10 % blastů v kostní dřeni) / izolovaného myeloidního sarkomu bez předchozí terapie. Byly sestaveny 3 kohorty, které se lišily počtem infuzí přípravku MYLOTARG během indukční fáze: Kohorta 1 (n = 15): Pacienti dostali jednu dávku přípravku MYLOTARG (3 mg/m²) 4. den 1. fáze indukční chemoterapie. Kohorta 2 (n = 20): Pacienti dostali jednu dávku přípravku MYLOTARG (3 mg/m²) 4. a 7. den 1. fáze indukční chemoterapie. Kohorta 3 (n = 19): Pacienti dostali jednu dávku přípravku MYLOTARG (3 mg/m²) 4., 7. a 10. den 1. fáze indukční chemoterapie. Mezi 55 zařazenými pacienty bylo 30 (54,5 %) pacientů ve věku 2 roky až < 12 let, 32 (58,2 %) pacientů byli muži a medián věku všech pacientů byl 7,0 (rozmezí: 1, 17) let. Ačkoli účinnost byla sekundárním cílovým parametrem, nejlepší celkové odpovědi (CR + CRi) u léčených pacientů (n = 54) bylo dosaženo u 49 (90,7 %; 95% CI: 79,7 %, 96,9 %) pacientů (kohorta 1 - 80,0 %, kohorta 2 - 95,0 %, kohorta 3- 94,7 %). MRD negativita byla hlášena u 35 (71,4 %) pacientů po 2. fázi léčby (kohorta 1 - 58,3 %, kohorta 2 - 78,9 %, kohorta 3 - 72,2 %). Studie MyeChild 01 pokračuje. Optimální dávka gemtuzumabu ozogamicinu pro pediatrické pacienty nebyla dosud stanovena (viz bod 4.2).

Relabující nebo refrakterní AML

Byl proveden systematický přehled literatury zaměřený na studie vyhodnocující přípravek MYLOTARG u pediatrických pacientů s relabující nebo refrakterní AML, který zahrnoval 454 pacientů léčených přípravkem MYLOTARG buď v monoterapii (jednorázové nebo frakcionované dávky), nebo v kombinované terapii, a to z celkem 16 publikací a studie v rámci programu rozšířeného přístupu (tzv. expanded access study) prováděné v USA (viz bod 4.8). Medián velikosti studie byl 15 pacientů s rozsahem 5–105 pacientů. Celkový rozsah minimálního a maximálního věku byl od 0 do 22,3 let s celkovým mediánem věku 8,7 let v době léčby.

Většina studií byla v podmínkách tzv. compassionate use (podání v rámci zvláštní léčby z humanitních důvodů) (70,6 %). Přípravek MYLOTARG byl podáván v monoterapii v 47,1 %, jako součást kombinace v 23,5 % a v obou těchto případech ve 29,4 % studií. Celková dávka přípravku MYLOTARG se pohybovala v rozmezí od 1,8 mg/m² do 9 mg/m². Jestliže byl přípravek MYLOTARG podáván v kombinaci, byl použit režim založený na cytarabinu v 8 z 9 studií. Ve 23,5 % studií byly většině pacientů podávány frakcionované dávky (3 mg/ m² v 1., 4. a 7. den) přípravku MYLOTARG, zatímco ve 35,3 % studií byly podávány dávky vyšší než 3 mg/m². Ve většině studií (82,4 %) byl přípravek MYLOTARG podáván jako indukční léčba.

U monoterapie přípravkem MYLOTARG byl výskyt odpovědi (CR/CRp/CRi; vážený průměr v rámci všech studií) 33,3 % v případě frakcionovaných dávek (1 studie) a 24,3 % v případě nefrakcionovaných dávek (9 studií). U kombinované terapie byl výskyt odpovědi 49,0 % v případě nefrakcionovaných dávek přípravku MYLOTARG (3 studie) a 38,8 % v případě frakcionovaných dávek přípravku MYLOTARG (2 studie).

Bezpečnostní informace o myelosupresi, infekcích, celkovém výskytu VOD a výskytu VOD po HSCT a úmrtí, což jsou známé nežádoucí příhody spojené s přípravkem MYLOTARG (viz bod 4.8 a tabulka 7), byly získány z literatury.

Omezení této analýzy zahrnují malou velikost vzorku v některých studiích, heterogenitu studií a nedostatek kontrolních údajů za těchto podmínek.

Elektrofyzologie srdce

Ve studii monoterapie B1761031 byl hodnocen vliv přípravku MYLOTARG na korigovaný interval QT u 50 dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní CD33 pozitivní AML. Při terapeutických plazmatických koncentracích byla největší průměrná změna QTcF oproti výchozí hodnotě 5,10 ms (90% IS: 2,15; 8,06 ms). U žádného pacienta nebylo zjištěno maximální zvýšení QTcF oproti výchozí hodnotě > 60 ms a žádný pacient neměl QTcF > 480 ms. Došlo k jedné příhodě fibrilace síní (stupeň 3) a supraventrikulární tachykardie (stupeň 3) u jednoho a téhož pacienta. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody na srdeční převodní systém stupně 4 nebo 5.

Na základě koncentrační analýzy QTc intervalu byl očekávaný medián změny QTcF oproti výchozí hodnotě u celkové protilátky hP67.6 při průměrné pozorované plazmatické koncentraci C_{max} 0,842 ms (95% IS: -1,93; 3,51 ms). U nekonjugovaného kalicheamicinu byl očekávaný medián změny QTcF oproti výchozí hodnotě při přibližně pozorované plazmatické koncentraci C_{max} po podání přípravku MYLOTARG v doporučeném režimu dávkování 0,602 ms (95% IS: -2,17; 2,72 ms).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Gemtuzumab ozogamicin je konjugát protilátka–léčivo (ADC) složený z monoklonální protilátky cílené proti CD33 (hP67.6) kovalentně vázané na cytotoxickou látku N-acetyl-gama-kalicheamicin. Farmakokinetika (PK) gemtuzumabu ozogamicinu se popisuje měřením PK charakteristik protilátky (hP67.6) a konjugovaných a nekonjugovaných derivátů kalicheamicinu.

Klinické údaje o PK byly shromážděny po podání přípravku MYLOTARG v monoterapeutickém režimu dávkování (3 mg/m² až do jedné 5mg injekční lahvičky 1., 4. a 7. den) u dospělých pacientů s relabující/refrakterní AML. Expozice měřené geometrickým průměrem AUC₃₃₆ a C_{max} po opakovaném podávání byly u konjugovaného kalicheamicinu 461 500 pg·h/ml a 11 740 pg/ml a u celkové protilátky hP67.6 26 820 ng·h/ml a 585,6 ng/ml. Údaje o PK nekonjugovaného kalicheamicinu nejsou uvedeny kvůli problémům s nestabilitou v plazmě.

Distribuce

In vitro se přibližně 97 % N-acetyl-gama-kalicheamicin-dimethylhydrazidu naváže na lidské bílkoviny v plazmě. N-acetyl-gama-kalicheamicin-dimethylhydrazid je *in vitro* substrátem P-glykoproteinu (P-gp). U pacientů byl celkový objem distribuce protilátky hP67.6 (součet V_1 [13,0 l] a V_2 [6,91 l]) přibližně 20 l.

Biotransformace

Očekává se, že primární metabolická dráha gemtuzumabu ozogamicinu bude hydrolytické uvolnění N-acetyl-gama-kalicheamicin-dimethylhydrazidu. Ze studií *in vitro* vyplývá, že N-acetyl-gama-kalicheamicin-dimethylhydrazid je rozsáhle metabolizován, především neenzymatickou redukcí disulfidických skupin. Očekává se, že aktivita (cytotoxicita) výsledných metabolitů bude výrazně zmírněna.

Lékové interakce

Účinek jiných léků na gemtuzumab ozogamicin

N-acetyl-gama-kalicheamicin-dimethylhydrazid je *in vitro* primárně metabolizován cestou neenzymatické redukce. Tudíž je nepravděpodobné, že by souběžné podávání gemtuzumabu ozogamicinu s inhibitory nebo induktory enzymů metabolizujících léky, cytochromu P450 (CYP) nebo uridin difosfát glukuronosyltransferázy (UGT) změnilo expozici N-acetyl-gama-kalicheamicin-dimethylhydrazidu.

Na základně populačních farmakokinetických analýz se u kombinace gemtuzumabu ozogamicinu s hydroxykarbamidem, DNR a AraC nepředpokládají klinicky významné změny v PK hP67.6 nebo nekonjugovaného kalicheamicinu.

Účinek gemtuzumabu ozogamicinu na jiné léky

Účinek na substráty CYP

N-acetyl-gama-kalicheamicin-dimethylhydrazid a gemtuzumab ozogamicin měly *in vitro* slabý potenciál inhibovat aktivitu CYP1A2, CYP2A6 (testováno pouze s gemtuzumabem ozogamicinem), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4/5 při klinicky významných koncentracích. *In vitro* měl N-acetyl-gama-kalicheamicin-dimethylhydrazid slabý potenciál indukovat aktivitu CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 při klinicky významných koncentracích.

Účinek na substráty UGT

In vitro měl N-acetyl-gama-kalicheamicin-dimethylhydrazid slabý potenciál inhibovat aktivitu UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7 při klinicky významných koncentracích.

Účinek na substráty lékových transportérů

In vitro měl N-acetyl-gama-kalicheamicin-dimethylhydrazid slabý potenciál inhibovat aktivitu P-gp, proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), exportní pumpu pro žlučové kyseliny (BSEP), proteinu multilékové rezistence (MRP)2, proteinu multilékové a toxinové extruze (MATE)1 a MATE2K, transportéru organických aniontů (OAT1 a OAT3), transportéru organických kationtů (OCT1 a OCT2) a polypeptidového transportéru organických aniontů (OATP1B1 a OATP1B3) při klinicky významných koncentracích.

Účinek na souběžně podávaná chemoterapeutika

Na základně populačních farmakokinetických analýz se u kombinace gemtuzumabu ozogamicinu s DNR a AraC nepředpokládají klinicky významné změny v PK těchto látek.

Eliminace

PK gemtuzumabu ozogamicinu byla dobře charakterizována pomocí 2kompartimentového modelu s komponentami lineární i časově dependentní clearance. U 50 pacientů s relabující nebo refrakterní AML po monoterapeutickém režimu dávkování přípravku MYLOTARG (3 mg/m² až do jedné 5mg injekční lahvičky 1., 4. a 7. den) byla clearance celkové hP67.6 protilátky 0,288 l/h a terminální poločas ($t_{1/2}$) eliminace byl odhadnut na 96,6 h.

Farmakokinetika u specifických skupin subjektů nebo pacientů

Věk, rasa a pohlaví

Podle populační PK analýzy neměly věk, rasa a pohlaví významný vliv na dispozici gemtuzumabu ozogamicinu.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné formální studie PK gemtuzumabu ozogamicinu.

Na základě populační PK analýzy se nepředpokládá, že by clearance gemtuzumabu ozogamicinu (protilátky hP67.6 a nekonjugovaného kalicheamicinu) byla ovlivněna lehkou poruchou funkce jater, definovanou podle skupiny NCI ODWG (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group). Do analýzy bylo zahrnuto 405 pacientů v následujících kategoriích poruchy funkce dle NCI ODWG: lehká (B1, n = 58, a B2, n = 19), středně těžká (C, n = 6) a normální funkce jater (n = 322), (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné formální PK studie gemtuzumabu ozogamicinu.

V populační PK analýze zahrnující 406 pacientů byla clearance gemtuzumabu ozogamicinu u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [Cl_{cr}] 60–89 ml/min; n = 149) nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 30–59 ml/min; n = 47) obdobná jako u pacientů s normální funkcí ledvin ($Cl_{cr} \geq 90$ ml/min; n = 209). PK gemtuzumabu ozogamicinu nebyla hodnocena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Pediatrická populace

Klinické PK údaje byly shromážděny po režimu dávkování (3 mg/m² až jedna 5mg injekční lahvička 4., 7. a 10. den) přípravku MYLOTARG v indukční terapii u pediatrických pacientů ve věku \geq 12 měsíců s nově diagnostikovanou AML. Expozice měřené geometrickým průměrem AUC_{tau} a C_{max} po třetí dávce byly u konjugovaného kalicheamicinu 777 300 pg-h/ml a 24 340 pg/ml a u celkové protilátky hP67.6 46 500 ng-h/ml a 1 336 ng/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

K hlavním toxicitám dochází v játrech, kostní dřeni a lymfatických orgánech, hematologických parametrech (snížená erytrocytární masa a nižší počty WBC, zejména lymfocytů), ledvinách, oku a samičích a samčích pohlavních orgánech. Účinky na játra, ledviny a samčí pohlavní orgány u potkanů a na lymfatickou tkáň u opic (u potkanů přibližně 18násobek a u opic 36násobek klinické expozice u člověka po třetí dávce 3 mg/m² u člověka na základě AUC_{168}) byly ireverzibilní. Účinky na samičí reprodukční orgány a oko opic nebyly příznivé po 12týdenní studii (průměrně 193krát (reprodukční orgány) a 322krát (oko), humánní klinická expozice po třetí humánní dávce 3 mg/m² na základě AUC_{168}). Relevance u zvířat zjištěných ireverzibilních účinků pro člověka je nejistá. Účinky na nervový systém nebyly u zvířat po podání přípravku MYLOTARG pozorovány. Změny v nervovém systému byly zjištěny u potkanů s jinými konjugáty protilátka–kalicheamicin.

Genotoxicita

Gemtuzumab ozogamicin má klastogenní účinky. Toto zjištění je konzistentní se známou indukcí zlomů DNA vyvolanou kalicheamicinem a jinými protinádorovými antibiotiky obsahujícími enediyn. N-acetyl-gama-kalicheamicin DMH (uvolněný cytotoxin) má mutagenní a klastogenní účinky.

Kancerogenita

Formální studie kancerogenity s gemtuzumabem ozogamicinem nebyly provedeny. Ve studiích toxicity se u potkanů rozvinuly preneoplastické léze (minimální až mírná hyperplazie oválných buněk) v játrech při přibližně 54násobku klinické expozice u člověka po třetí dávce 3 mg/m² u člověka na základě AUC_{168} . U opic nebyly pozorovány žádné preneoplastické ani neoplastické léze až do přibližně 115násobku klinické expozice u člověka po třetí dávce 3 mg/m² u člověka na základě AUC_{168} . Relevance těchto nálezů zjištěných u zvířat je pro člověka nejistá.

Reprodukční toxicita

Ve studii samičí fertility na samicích potkana byly pozorovány mírně snížené počty žlutých tělísek a zvýšená embryoletalita za přítomnosti maternální toxicity (přibližně 9,7násobek klinické expozice u člověka po třetí dávce 3 mg/m² u člověka na základě AUC₁₆₈). Byly pozorovány účinky na samičí pohlavní orgány opic ve 12týdenní studii (atrofie ovarií, vejcovodů, dělohy a děložního hrdla; průměrně 193násobek klinické expozice u člověka po třetí dávce 3 mg/m²).

Ve studii samčí fertility účinky na samčí reprodukci zahrnovaly nižší počet spermatogonií a spermatocytů, pokles testikulárních spermatid a epididymálních spermií, vakuolaci jádra spermatid a/nebo vzhled obrých buněk. Mezi další nálezy patřily účinky na varlata, nadvarlata a mléčnou žlázu a rovněž na fertilitu. Po opětovném páření potkaních samců po 9týdenním období bez dávky byly účinky na spermie a fertilitu znatelnější, ale také byla pozorována částečná obnova počtu spermatogonií a spermatocytů ve varlatech. Účinky na pohlavní orgány potkaních samců byly částečně reverzibilní nebo ireverzibilní (viz bod 4.6). Účinek na samčí reprodukční orgány (varlata, nadvarlata, semenné vajíčky) u opic byly pozorovány při přibližně 66násobku klinické expozice u člověka po třetí dávce 3 mg/m² u člověka.

Ve studii embryofetální toxicity byla pozorována snížená hmotnost těla plodu, vyšší výskyt tzv. „wavy ribs“ (změna tvaru žeber) u plodu a nižší výskyt skeletální osifikace u plodu. Zvýšená embryonální letalita a fetální morfologické anomálie zahrnovaly malformace prstů, absenci aortálního oblouku, anomálie v dlouhých kostech předních končetin, změnu tvaru lopatky, absenci obratlového středu a fúzované segmenty hrudní kosti. Zvýšená embryonální letalita byla pozorována i v přítomnosti maternální toxicity. Nejnižší dávka s embryofetálními účinky odpovídala 9,7násobku klinické expozice u člověka po třetí dávce 3 mg/m² u člověka na základě AUC₁₆₈ (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dextran 40
Sacharosa
Chlorid sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

5 let

Rekonstituovaný a naředěný roztok

Rekonstituované a naředěné roztoky přípravku MYLOTARG chraňte před světlem. Roztoky je nutné ihned použít. Rekonstituovaný nebo naředěný roztok chraňte před mrazem.

Pokud není možné přípravek ihned použít:

- Po rekonstituci lze původní injekční lahvičku uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 16 hodin nebo při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu až 3 hodin.

- Naředěný roztok lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 18 hodin a při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu až 6 hodin. Do povolené doby při pokojové teplotě (do 30 °C) se počítá i čas potřebný k přípravě naředěného roztoku, případné ekvilibraci a podání pacientovi. Maximální doba od přípravy naředěného roztoku do podání nemá překročit 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jantarově hnědá injekční lahvička ze skla třídy 1 s butylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 5 mg gemtuzumabu ozogamicinu.

V každé krabičce je 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při rekonstituci a ředění použijte vhodnou aseptickou techniku. Přípravek MYLOTARG je citlivý na světlo a v průběhu rekonstituce, ředění a podávání musí být chráněn před ultrafialovým světlem.

Rekonstituce

- Vypočítejte potřebnou dávku (mg) přípravku MYLOTARG.
- Před rekonstitucí nechte injekční lahvičky dosáhnout pokojové teploty (do 30 °C) po dobu přibližně 5 minut. Jednorázový roztok 1 mg/ml gemtuzumabu ozogamicinu získáte rekonstitucí jedné 5mg injekční lahvičky v 5 ml vody pro injekci.
- Rozpuštění můžete urychlit jemným kroužením injekční lahvičkou. Roztokem netřepejte.
- Zkontrolujte, zda rekonstituovaný roztok nezměnil barvu a neobsahuje pevné částice. Rekonstituovaný roztok může obsahovat malé bílé až téměř bílé, neprůhledné až průsvitné a beztvaré až vláknité částice.
- Přípravek MYLOTARG neobsahuje žádné bakteriostatické konzervační látky.
- Pokud nelze rekonstituovaný roztok použít ihned, můžete jej v původní injekční lahvičce uložit do chladničky (2 °C – 8 °C) na dobu až 16 hodin nebo při pokojové teplotě (do 30 °C) na dobu až 3 hodin. Chraňte před světlem a mrazem.

Ředění

- Vypočítejte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku, který je potřeba pro dávku odpovídající ploše povrchu těla pacienta. Pomocí injekční stříkačky natáhněte tento objem z injekční lahvičky. Injekční lahvička přípravku MYLOTARG obsahuje 5 mg léčivého přípravku bez přeplnění. Po naředění na koncentraci 1mg/ml dle doporučení, extrahovatelný obsah injekční lahvičky je 4,5 mg (4,5 ml). Chraňte před světlem. Veškerý nepoužitý rekonstituovaný roztok, který zůstal v injekční lahvičce, zlikvidujte.
- Dávky musí být naředěny na koncentraci pro infuzi mezi 0,075 mg/ml a 0,234 mg/ml dle následujících instrukcí:
 - Dávky menší než 3,9 mg musí být připraveny injekční stříkačkou. Přidejte rekonstituovaný roztok přípravku MYLOTARG do stříkačky s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby byla zajištěna finální koncentrace v rozmezí od 0,075 mg/ml do 0,234 mg/ml. Chraňte před světlem.
 - Dávky vyšší nebo rovné 3,9 mg se ředí v injekční stříkačce nebo v intravenózním vaku v takovém objemu injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml

(0,9 %), aby byla zajištěna finální koncentrace v rozmezí od 0,075 mg/ml do 0,234 mg/ml. Chraňte před světlem.

- Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením infuzní nádoby. Roztokem netřepejte.
- Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) se infuze roztoku přípravku MYLOTARG musí ihned podat. Pokud není možné přípravek ihned použít, lze naředěný roztok uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 18 hodin a při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu až 6 hodin. Do povolené doby při pokojové teplotě (do 30 °C) se počítá i čas potřebný k přípravě naředěného roztoku, případné ekvilibraci a podání pacientovi. Maximální doba od přípravy naředěného roztoku do podání nemá překročit 24 hodin. Chraňte před světlem a mrazem.
- Doporučuje se, aby infuzní set byl vyroben z polyvinylchloridu (PVC) s DEHP, ethylenvinylacetátu (EVA) nebo polyolefinu (polypropylen a/nebo polyethylen).

Podání

- Naředěný roztok se musí filtrovat. Při infuzi přípravku MYLOTARG je nutné použít in-line filtr s nízkou vazbou proteinů a průměrem pórů 0,2 mikronu z polyethersulfonu (PES).
- Při podávání dávek pomocí stříkačky používejte infuzní sety s malým průměrem („microbore“) s in-line filtrem s nízkou vazbou proteinů a průměrem pórů 0,2 mikronu z polyethersulfonu (PES).
- Během infuze je nutné chránit intravenózní vaky nebo stříkačky před světlem (včetně ultrafialového světla) pomocí ochranného pouzdra. Infuzní set není třeba chránit před světlem.
- Naředěný roztok podávejte infuzí po dobu 2 hodin. Infuze musí být dokončena před uplynutím povolených 6 hodin uchování naředěného roztoku při pokojové teplotě (do 30 °C).
- Doporučují se infuzní sety vyrobené z PVC (obsahující nebo neobsahující DEHP), polyurethanu nebo polyethylenu.

Přípravek MYLOTARG se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky ani se s nimi nesmí podávat v jedné infuzi.

Viz také bod 6.3 s informacemi o ředění, uchování a infuzi.

Likvidace

Je třeba dodržovat postupy pro likvidaci toxického odpadu předepsané pro protinádorové léčivé přípravky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1277/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. dubna 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 15. listopadu 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce zodpovědného za propouštění šarží

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky na předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

MYLOTARG 5 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
gemtuzumab ozogamicin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 5 mg gemtuzumabu ozogamicinu.
Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 1 mg/ml gemtuzumabu ozogamicinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dextran 40, sacharosa, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
hydrogenfosforečnan sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1277/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

MYLOTARG 5 mg prášek pro koncentrát
gentuzumab ozogamicin
i.v. infuze po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

MYLOTARG 5 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok gemtuzumab ozogamicin

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek MYLOTARG a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek MYLOTARG podán
3. Jak se přípravek MYLOTARG podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek MYLOTARG uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek MYLOTARG a k čemu se používá

Přípravek MYLOTARG obsahuje léčivou látku gemtuzumab ozogamicin, protinádorový lék tvořený monoklonální protilátkou navázanou na látku, která je určena k zabíjení nádorových buněk. Tato látka se do nádorových buněk dostává pomocí monoklonální protilátky. Monoklonální protilátka je bílkovina rozpoznávající určité nádorové buňky.

Přípravek MYLOTARG se používá k léčbě určitého typu rakoviny krve zvané akutní myeloidní leukemie (AML), při kterém kostní dřeň vytváří abnormální bílé krvinky. Přípravek MYLOTARG je určen k léčbě AML u pacientů od 15 let, kteří dosud nepodstoupili jiný způsob léčby. Přípravek MYLOTARG není určen k léčbě pacientů s typem rakoviny, která se nazývá akutní promyelocytární leukemie (APL).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek MYLOTARG podán

Přípravek MYLOTARG Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) na gemtuzumab ozogamicin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Při první dávce tohoto přípravku a během celé léčby sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře, jestliže:

- **máte nebo jste někdy měl(a) potíže s játry:** přípravek MYLOTARG může během léčby nebo po ní způsobit potenciálně život ohrožující onemocnění zvané venookluzivní choroba jater, při níž dochází k poškození krevních cév v játrech a jejich zablokování krevními sraženinami, což může vést k zadržování tekutin, rychlému nárůstu tělesné hmotnosti, zvětšení jater (což může být bolestivé) a ascitu (nadměrné hromadění tekutiny v břišní dutině);
- **alergické reakce:** při dýchání vydáváte vysoký hvízdavý zvuk (sípot), máte ztížené dýchání, dušnost nebo kašel s hlenem nebo bez něj, kopřivku, svědění, otoky nebo horečku a zimnici (známky reakce spojené s infuzí) během infuze nebo krátce po infuzi přípravku MYLOTARG;
- **infekce:** máte nebo se domníváte, že máte infekci, objeví se zimnice nebo třes, je Vám horko nebo máte horečku. Některé infekce mohou být závažné a mohou být život ohrožující;

- **krvácení:** máte neobvyklé krvácení, krvácení z dásní, snadno se Vám tvoří modřiny nebo často krvácíte z nosu;
- **anémie:** máte bolesti hlavy, únavu, závratě nebo jste bledý(á);
- **reakce spojená s infuzí:** během infuze přípravku MYLOTARG nebo krátce poté máte tyto příznaky: závratě, méně časté močení, zmatenost, zvracení, pocit na zvracení, otoky, dušnost nebo poruchy srdečního rytmu (toto mohou být známky potenciálně život ohrožujícího stavu zvaného syndrom nádorového rozpadu).

Děti a dospívající

Přípravek MYLOTARG se nesmí používat u dětí a dospívajících do 15 let, protože u této populace jsou k dispozici pouze omezené údaje.

Další léčivé přípravky a přípravek MYLOTARG

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Stejně postupujte v případě léků dostupných bez lékařského předpisu a rostlinných přípravků.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Musíte předejít otěhotnění či početí potomka z důvodu možných nežádoucích účinků na dítě. Ženy musí během léčby a nejméně 7 měsíců po poslední dávce používat 2 metody účinné antikoncepce. Muži musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce používat 2 metody účinné antikoncepce. Neprodleně kontaktujte svého lékaře, jestliže během používání tohoto přípravku otěhotníte nebo otěhotní Vaše partnerka.

Před léčbou se poraďte o možnostech zachování plodnosti.

Jestliže potřebujete léčbu přípravkem MYLOTARG, nesmíte během léčby a nejméně 1 měsíc po jejím ukončení kojít. Poradte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Jestliže pociťujete neobvyklou únavu, závratě nebo bolest hlavy (což jsou velmi časté nežádoucí účinky přípravku MYLOTARG), neměl(a) byste řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje.

Přípravek MYLOTARG obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek MYLOTARG podává

- Lékař nebo zdravotní sestra Vám bude přípravek MYLOTARG podávat kapačkou do žíly (intravenózní infuzí) pomalu po dobu 2 hodin.
- Váš lékař určí správnou dávku.
- Jestliže se u Vás objeví určité nežádoucí účinky, může Vám lékař nebo zdravotní sestra změnit dávku nebo přerušit či zcela ukončit léčbu přípravkem MYLOTARG.
- Na základě Vaší odpovědi na léčbu Vám lékař může snížit dávku.
- Během léčby Vám bude lékař provádět krevní testy, aby mohl kontrolovat nežádoucí účinky a Vaši odpověď na léčbu.
- Před podáním přípravku MYLOTARG dostanete určité léky, které pomohou zmírnit příznaky během infuze přípravku MYLOTARG nebo krátce po jejím ukončení, jako jsou horečka a zimnice (známé jako reakce na infuzi).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé z nežádoucích účinků mohou být závažné a mohou se objevit během léčby nebo po léčbě přípravkem MYLOTARG. Pokud se u Vás objeví některé z následujících závažných nežádoucích účinků, ihned kontaktujte svého lékaře nebo zdravotní sestru (viz také bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek MYLOTARG podán“):

- **Problémy s játry**

Ihned kontaktujte svého lékaře, pokud u Vás dochází k rychlému nárůstu tělesné hmotnosti, pociťujete bolest v pravé horní části břicha nebo u Vás dochází k hromadění tekutiny vedoucí k otoku břicha. Lékař Vám může provést krevní testy a prozkoumat případné abnormality v jaterních testech. Může se jednat o známky potenciálně život ohrožujícího stavu zvaného venookluzivní choroba jater.

- **Krvácení (známky nízkého počtu krvinek zvaných krevní destičky)**

Ihned kontaktujte svého lékaře, pokud se Vám snadno tvoří modřiny, často krvácíte z nosu, máte černou dehtovitou stolicí, vykašláváte krev nebo krvavý hlen, pociťujete závratě, mdloby nebo zmatenost.

- **Infekce (známky nízkého počtu bílých krvinek zvaných neutrofily)**

Některé infekce mohou být závažné, mohou být vyvolané viry, bakteriemi nebo jinými původci a mohou být život ohrožující.

- **Komplikace známá jako syndrom nádorového rozpadu**

Ihned kontaktujte svého lékaře, pokud pociťujete příznaky, jako jsou závratě, méně časté močení, zmatenost, zvracení, pocit na zvracení, otok, dušnost nebo poruchy srdečního rytmu.

- **Reakce spojené s infuzí**

Léky tohoto typu (monoklonální protilátky) mohou vyvolat reakce spojené s infuzí, jako jsou vyrážka, dušnost, ztížené dýchání, tíseň na hrudi, zimnice nebo horečka, bolest zad.

Nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- Infekce (včetně závažných infekcí)
- Pokles počtu krevních destiček (buňky, které napomáhají srážení krve)
- Pokles počtu bílých krvinek, což může vést k celkové slabosti a tendenci k rozvoji infekcí
- Snížení počtu červených krvinek (anemie), což může vést k únavě a dušnost
- Vysoká hladina krevního cukru
- Snížená chuť k jídlu
- Bolest hlavy
- Rychlý tlukot srdce
- Krvácení
- Nízký krevní tlak
- Vysoký krevní tlak
- Dušnost
- Zvracení
- Průjem
- Bolest břicha

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Zánět v ústech
- Zácpa
- Abnormality v jaterních krevních testech (mohou být známkou poškození jater)
- Kožní vyrážka
- Horečka
- Edém (nadměrné množství tekutiny v tělních tkáních vedoucí k otokům rukou a chodidel)
- Únava
- Zimnice
- Změny v hladinách různých krevních enzymů (může se projevit v krevních testech)
- Prodloužený čas srážení krve (což může vést k delšímu krvácení)
- Vysoká hladina kyseliny močové v krvi

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Známky reakce spojené s infuzí, jako jsou vyrážka, dušnost, ztížené dýchání, tíseň na hrudi, zimnice nebo horečka, bolest zad, ke kterým dojde během infuze přípravku MYLOTARG nebo po ní
- Příznaky zvětšených jater (hepatomegalie), jako je zvětšené břicho
- Abnormální funkce jater
- Nadměrné hromadění tekutin v oblasti břicha
- Porucha trávení
- Zánět jícnu
- Venookluzivní choroba jater, která zahrnuje příznaky zvětšených jater, bolest v pravém podžebří, zežloutnutí kůže a očního bělma, hromadění tekutiny v břiše, nárůst tělesné hmotnosti, abnormální jaterní testy
- Žloutnutí kůže nebo bělma očí vyvolané problémy s játry nebo krví (žloutenka)
- Zarudnutí kůže
- Svědění kůže
- Orgánové selhání

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- Selhání jater
- Buddův-Chiariho syndrom, při kterém se objevuje bolest břicha v pravém podžebří, a/nebo nahromadění tekutiny v břiše související s krevními sraženinami v játrech. Mezi příznaky může také patřit nevolnost (pocit na zvracení) a/nebo zvracení.

Frekvence není známa (z dostupných údajů ji nelze určit):

- Intersticiální pneumonie (zánět plic způsobující kašel a ztížené dýchání)
- Zánět střev spojený s nízkým počtem bílých krvinek
- Zánět močového měchýře způsobující krvácení z močového měchýře

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek MYLOTARG uchovávat

Přípravek MYLOTARG bude uchováván pod dohledem zdravotnických pracovníků v nemocnici nebo na klinice.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a krabičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný a naředěný roztok: Rekonstituované a naředěné roztoky přípravku MYLOTARG chraňte před světlem. Roztoky je nutné ihned použít. Rekonstituovaný nebo naředěný roztok chraňte před mrazem.

Pokud jej není možné ihned použít:

- Po rekonstituci lze původní injekční lahvičku uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 16 hodin nebo při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu až 3 hodin.
- Naředěný roztok lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 18 hodin a při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu až 6 hodin. Do povolené doby při pokojové teplotě (do 30 °C) se počítá i čas potřebný k přípravě naředěného roztoku, případné ekvilibraci a podání. Maximální doba od přípravy naředěného roztoku do podání nemá překročit 24 hodin.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si před podáním všimnete, že roztok obsahuje částice nebo změnil barvu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek MYLOTARG obsahuje

- Léčivou látkou je gemtuzumab ozogamicin.
- Jedna injekční lahvička obsahuje 5 mg gemtuzumabu ozogamicinu.
- Jeden ml koncentrovaného roztoku po rekonstituci obsahuje 1 mg gemtuzumau ozogamicinu.
- Dalšími složkami jsou dextran 40, sacharosa, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a hydrogenufosforečnan sodný. Viz bod 2, „Přípravek MYLOTARG obsahuje sodík.“.

Jak přípravek MYLOTARG vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek MYLOTARG je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. Dodává se jako bílý až téměř bílý koláč nebo prášek.

Krabička obsahuje 1 injekční lahvičku z jantarově hnědého skla s pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10

1930, Zaventem
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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: + 35621 344610

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Při rekonstituci a ředění používejte vhodnou aseptickou techniku. Přípravek MYLOTARG je citlivý na světlo a v průběhu rekonstituce, ředění a podávání musí být chráněn před ultrafialovým světlem.

Rekonstituce

- Vypočtete potřebnou dávku (mg) přípravku MYLOTARG.
- Před rekonstitucí nechte injekční lahvičky dosáhnout pokojové teploty (do 30 °C) po dobu přibližně 5 minut. Jednorázový roztok 1 mg/ml gemtuzumabu ozogamicinu získáte rekonstitucí jedné 5mg injekční lahvičky v 5 ml vody pro injekci.
- Rozpuštění můžete urychlit jemným kroužením injekční lahvičkou. Roztokem netřepejte.
- Zkontrolujte, zda rekonstituovaný roztok nezměnil barvu a neobsahuje pevné částice. Rekonstituovaný roztok může obsahovat malé bílé až téměř bílé, neprůhledné až průsvitné a beztvaré až vláknité částice.
- Přípravek MYLOTARG neobsahuje žádné bakteriostatické konzervační látky.
- Pokud nelze rekonstituovaný roztok použít ihned, můžete jej v původní injekční lahvičce uložit do chladničky (2 °C – 8 °C) na dobu až 16 hodin nebo při pokojové teplotě (do 30 °C) na dobu až 3 hodin. Chraňte před světlem a mrazem.

Ředění

- Vypočtete požadovaný objem rekonstituovaného roztoku, který je potřeba pro dávku odpovídající ploše povrchu těla pacienta. Pomocí injekční stříkačky natáhněte tento objem z injekční lahvičky. Injekční lahvička přípravku MYLOTARG obsahuje 5 mg léčivého přípravku bez přeplnění. Po naředění na koncentraci 1mg/ml dle doporučení extrahovatelný obsah injekční lahvičky je 4,5 mg (4,5 ml). Chraňte před světlem. Veškerý nepoužitý rekonstituovaný roztok, který zůstal v injekční lahvičce, zlikvidujte.
- Dávky musí být naředěny na koncentraci pro infuzi mezi 0,075 mg/ml a 0,234 mg/ml dle následujících instrukcí:

- Dávky menší než 3,9 mg musí být připraveny injekční stříkačkou. Přidejte rekonstituovaný roztok léčivého přípravku MYLOTARG do stříkačky s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby byla zajištěna finální koncentrace v rozmezí od 0,075 mg/ml do 0,234 mg/ml. Chraňte před světlem.
- Dávky vyšší nebo rovné 3,9 mg se ředí v injekční stříkačce nebo v intravenózním vaku v takovém objemu injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby byla zajištěna finální koncentrace v rozmezí od 0,075 mg/ml do 0,234 mg/ml. Chraňte před světlem.
- Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením infuzní nádoby. Roztokem netřeptejte.
- Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) se infuze roztoku přípravku MYLOTARG musí ihned podat. Pokud není možné přípravek ihned použít, lze naředěný roztok uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 18 hodin a při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu až 6 hodin. Do povolené doby při pokojové teplotě (do 30 °C) se počítá i čas potřebný k přípravě naředěného roztoku, případné ekvilibraci a podání pacientovi. Maximální doba od přípravy naředěného roztoku do podání nemá překročit 24 hodin. Chraňte před světlem a mrazem.
- Doporučuje se, aby infuzní set byl vyroben z polyvinylchloridu (PVC) s DEHP, ethylen-vinylacetátu (EVA) nebo polyolefinu (polypropylen a/nebo polyethylen).

Podání

- Naředěný roztok se musí filtrovat. Při infuzi přípravku MYLOTARG je nutné použít in-line filtr s nízkou vazbou proteinů a průměrem pórů 0,2 mikronu z polyethersulfonu (PES).
- Při podávání dávek pomocí stříkačky používejte infuzní sety s malým průměrem („microbore“) s in-line filtrem s nízkou vazbou proteinů a průměrem pórů 0,2 mikronu z polyethersulfonu (PES).
- Během infuze je nutné chránit intravenózní vaky nebo stříkačky před světlem (včetně ultrafialového světla) pomocí ochranného pouzdra. Infuzní set není třeba chránit před světlem.
- Naředěný roztok podávejte infuzí po dobu 2 hodin. Infuze musí být dokončena před uplynutím povolených 6 hodin uchování naředěného roztoku při pokojové teplotě (do 30 °C).
- Doporučují se infuzní sety vyrobené z PVC (obsahující nebo neobsahující DEHP), polyurethanu nebo polyethylenu.

Přípravek MYLOTARG se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky ani se s nimi nesmí podávat v jedné infuzi.

Likvidace

- Je třeba dodržovat postupy pro likvidaci toxického odpadu předepsané pro protinádorové léčivé přípravky.