

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MYLOTARG 5 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje gemtuzumabum ozogamicinum 5 mg.

Koncentrovaný roztok po rekonstituci (viz bod 6.6) obsahuje gemtuzumabum ozogamicinum 1 mg/ml.

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) při 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 hyperurikemie spojené s nádorovým rozpadem, jako jsou hydratace, podávání antiuratik nebo jiných přípravků k léčbě hyperurikemie (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. Přípravek MYLOTARG se nesmí podávat během druhé indukční terapie.

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 × 10⁹ buněk/l s počty trombocytů 100 × 10⁹/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 (1 000 mg/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 v 1. až 7. den
Druhá indukce (pokud je potřeba)	Přípravek MYLOTARG se nesmí podávat během druhé indukce.		
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 $\geq 30\,000/\text{mm}^3$) se ke snížení počtu periferních bílých krvinek (WBC) doporučuje cytoredukce buď pomocí leukaferézy, perorálního hydroxykarbamidu (hydroxyurey), nebo AraC s hydroxyureou nebo bez ní, a to 48 hodin před podáním přípravku MYLOTARG.

Pokud se u pacientů s dříve neléčenou *de novo* hyperleukocytární AML dostávajících kombinovanou terapii s přípravkem MYLOTARG používá k leukoredukci AraC s hydroxyureou nebo bez ní, 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

S ohledem na individuální bezpečnost a snášenlivost se doporučuje úprava dávkování přípravku MYLOTARG (viz bod 4.4). Léčba některých nežádoucích účinků může vyžadovat přerušeni 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, respektive nehematologických toxicit.

Tabulka 3. Úprava dávkování při hematologických toxicitách

Hematologické toxicity	Úprava dávkování
Perzistující trombocytopenie ^a (trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$ 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, návrat na přijatelné hodnoty trvá déle než 14 dní nebo pokud se počet trombocytů nevrátí na hodnoty $\geq 50\,000/\text{mm}^3$, 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), přerušete podávání přípravku MYLOTARG (nepodávejte přípravek MYLOTARG v cyklech konsolidační terapie).
--------------------------	---

Zkratky: AML = akutní myeloidní leukemie; AraC = cytarabin; BMA = aspirát kostní dřevě; 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 $> 2 \times \text{ULN}$ a AST a/nebo ALT $> 2,5 \times \text{ULN}$	Odložte podání přípravku MYLOTARG až do úpravy celkového bilirubinu na hodnoty $\leq 2 \times \text{ULN}$ a AST a ALT na $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ před každou dávkou. Zvažte vynechání plánované dávky, pokud je odložení podání delší více 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 mírný stupeň, ne vyšší. Zvažte vynechání plánované dávky, pokud je odložení podání delší více než 2 dny mezi jednotlivými infuzemi.

Zkratky: ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; SOS = syndrom obstrukce jaterních sinusů; ULN = horní hranice normálu; VOD = venookluzivní choroba.

Zvláštní populace

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

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

Použití u pacientů s poruchou 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 nebyla stanovena. 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). 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

Hepatotoxicita, včetně venookluzivní jaterní choroby / syndromu obstrukce jaterních sinusů (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 na známky a příznaky 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 třesavka 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)

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 leukoredukci pomocí hydroxyurey 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 pro nově diagnostikovanou *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).

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 gemtuzumab 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 gemtuzumab 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 gemtuzumab ozogamicinu nebo jeho metabolitů v lidském mateřském mléce, účincích na kojené děti nebo účincích na tvorbu mléka. Vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům na kojené děti nesmí 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 gemtuzumab 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 shromažďovány údaje o bezpečnosti včetně vybraných nežádoucích příhod souvisejících s léčbou (TEAE) 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 shromažďování těchto údajů jsou uvedeny laboratorní údaje pocházející ze studie kombinované terapie v tabulce 5. Informace o nežádoucích účincích léčivého přípravku pozorovaných ve studiích monoterapie a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 6, aby byla uvedena celá charakteristika nežádoucích účinků.

Ve studii kombinované terapie ALFA-0701 patřily mezi klinicky relevantní závažné nežádoucí účinky hepatotoxicita, včetně VOD/SOS (3,8 %), krvácení (9,9 %), závažná infekce (41,2 %) a syndrom nádorového rozpadu (1,5 %). Ve studiích monoterapie patřily mezi klinicky relevantní závažné nežádoucí účinky také reakce spojené s infuzí (2,5 %), trombocytopenie (21,7 %) a neutropenie (34,3 %).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky (> 30 %) ve studii kombinované terapie patřily infekce a krvácení. Ve studiích monoterapie byly nejčastějšími nežádoucími účinky (> 30 %) také pyrexie, nauzea, infekce, zimnice, krvácení, zvracení, trombocytopenie, únava, bolest hlavy, stomatitida, průjem, bolest břicha a neutropenie.

Nejčastějšími ($\geq 1\%$) nežádoucími účinky vedoucími k trvalému ukončení léčby ve studii kombinované terapie byly trombocytopenie, VOD, krvácení a infekce. Nejčastějšími ($\geq 1\%$) nežádoucími účinky vedoucími k trvalému ukončení léčby ve studiích monoterapie byly infekce, krvácení, multiorgánové selhání a VOD.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky 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 seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5. Vybrané nežádoucí účinky 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 jaterní nemoc ^{*c}	4,6	2,3	1,5	1,5
Vyšetření ***				
<i>Velmi časté</i>				
Hemoglobin snížený	100	86,2	100	89,7
Trombocyty snížené	100	100	100	100
Leokocyty snížené	100	100	99,3	99,3
Počet lymfocytů (absolutní) snížený	98,5	90,7	97,8	89,6
Neutrofilie snížené	97,7	96,1	98,5	97,0
Hyperglykémie	92,0	19,2	91,1	17,8
Aspartát aminotransferáza (AST) snížená	89,2	14,0	73,9	9,0
Protrombinový čas zvýšený	84,8	3,3	89,1	0
Prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas	80,0	6,4	57,5	5,5
Alkalická fosfatáza zvýšená	79,7	13,3	68,9	5,3
Alanin aminotransferáza (ALT) zvýšená	78,3	10,9	81,3	15,7
Sérový bilirubin zvýšený	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 shromážděna 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 hemoragie (60,3 %), jiné krvácení (64,9 %) a epistaxi (62,6 %).

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

Tabulka 6. Nežádoucí účinky 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	40,4
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 ^e	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	27,4
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>		
Transaminázy zvýšené ^q	24,5	18,8
Hyperbilirubinemie ^r	13,0	10,5
<i>Časté</i>		
Venookluzivní jaterní nemoc ^{*s}	2,9	2,2
Hepatomegalie	2,5	0,7
Ikterus	2,2	1,1
Abnormální jaterní funkce ^t	2,5	1,4
Gamaglutamyltransferáza zvýšená	1,8	0,7
<i>Méně časté</i>		
Selhání jater ^{*#}	0,4	0,4
Budd-Chiariho syndrom [#]	0,4	0,4
Poruchy kůže a podkožní tkáň		
<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

Není známo

Hemoragická cystitida *

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté

Pyrexie ^w	82,7	52,3
Edém ^x	21,3	3,2
Únava ^y	41,2	11,2
Třesavka	67,9	17,3

Časté

Multiorgánové selhání*	2,2	1,8
------------------------	-----	-----

Vyšetření

Velmi časté

Laktátdehydrogenáza v krvi zvýšená	16,6	7,2
Alkalická fosfatáza v krvi zvýšená	8,7	6,1

* Včetně případů s fatálními následky.

** Včetně fatálních příhod po uvedení přípravku na trh.

*** Přípravek MYLOTARG při léčbě relabující AML (9 mg/m²).

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: počet trombocytů snížený a trombocytopenie*.

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

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

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

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

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

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

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

^j Tachykardie zahrnuje následující hlášené PT: tachykardie, sinusová tachykardie, srdeční frekvence zvýšená[#] 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 hemoragii (28,5 %), jiné krvácení (32,9 %) a epistaxi (28,5 %).

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

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

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

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

^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 Transaminázy zvýšené zahrnují následující hlášené PT: transaminázy zvýšené, hepatocelulární poškození, alaninaminotransferáza zvýšená, aspartátaminotransferáza zvýšená a jaterní enzymy zvýšené.

^r Hyperbilirubinemie zahrnuje následující hlášené PT: sérový bilirubin zvýšený a hyperbilirubinemie.

^s Venookluzivní jaterní nemoc zahrnuje následující hlášené PT: venookluzivní choroba a venookluzivní jaterní nemoc^{*#}.

^t Abnormální jaterní funkce zahrnuje následující hlášené PT: funkční jaterní test abnormální 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, svědící 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, tělesná teplota zvýšená a hypertermie.

^x Edém zahrnuje následující hlášené PT: edém, edém tváře, 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 přípravku MYLOTARG. Jedna příhoda VOD se objevila za déle než 28 dní od poslední dávky přípravku MYLOTARG a 1 z těchto příhod se objevila několik dní od zahájení přípravného režimu HSCT. Medián doby od poslední dávky přípravku MYLOTARG 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 v rámci léčby přípravkem MYLOTARG. U jednoho z těchto pacientů se VOD vyskytla za 25 dní po následné HSCT.

Na základě analýzy potenciálních rizikových faktorů byla u dospělých pacientů léčených přípravkem MYLOTARG v monoterapii, kteří před expozicí přípravku MYLOTARG podstoupili HSCT, 2,6krát vyšší pravděpodobnost (95% IS: 1,448–4,769) rozvoje VOD v porovnání s pacienty bez HSCT před léčbou přípravkem MYLOTARG; u pacientů, kteří po léčbě přípravkem MYLOTARG podstoupili HSCT, byla 2,9krát vyšší pravděpodobnost (95% IS: 1,502–5,636) rozvoje VOD v porovnání s pacienty bez HSCT po léčbě přípravkem MYLOTARG; 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.

Pacienty je třeba monitorovat na 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 přípravku MYLOTARG 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 $1\ 000/\text{mm}^3$. Medián doby do obnovy počtu neutrofilů na hodnotu $\text{ANC } 500/\text{mm}^3$ byl 21 dní a na hodnotu $1\ 000/\text{mm}^3$ 25 dní. Během konsolidační fáze 2 terapie dosáhlo 80 (97,6 %) pacientů obnovy počtu neutrofilů na hodnotu $500/\text{mm}^3$ a 79 (96,3 %) pacientů dosáhlo obnovy počtu na hodnotu $1\ 000/\text{mm}^3$. Medián doby do obnovy počtu neutrofilů na hodnotu $\text{ANC } 500/\text{mm}^3$ byl 22 dní a na hodnotu $1\ 000/\text{mm}^3$ 27 dní.

Ve studii kombinované terapie u pacientů s *de novo* AML léčených frakcionovanými dávkami přípravku MYLOTARG v kombinaci s chemoterapií (N = 131) se u 102 (77,9 %) pacientů vyskytly závažné infekce (stupeň ≥ 3) bez ohledu na kauzalitu. V souvislosti s léčbou byla u 2 (1,5 %) pacientů hlášena smrt na následky 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. Nejčastějšími krvácivými příhodami stupně 3 byly epistaxe (1,5 %), 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 pacienty]). U 3 (2,3 %) pacientů byly hlášeny fatální krvácivé příhody (mozkový hematom, intrakraniální hematom a subdurální hematom).

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).

Imunogenicita

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

V klinických studiích přípravku MYLOTARG u pacientů s relabující nebo refrakterní AML byla imunogenicita přípravku MYLOTARG vyhodnocována pomocí 2 imunoenzymatických vyšetření (ELISA).

Pacienti v hodnocení fáze 2 nevytvářeli protilékové protilátky (ADA) a pouze u 2 pacientů v hodnocení fáze 1 se vyvinuly protilátky proti komplexu linker-kalicheamicin, z nichž 1 pacient měl snížené koncentrace hP67.6 v plazmě. Celkově byla četnost výskytu rozvoje ADA po léčbě přípravkem MYLOTARG v rámci 4 klinických studií s údaji o ADA < 1 %. Vzhledem k nízkému počtu pacientů pozitivních na ADA nelze vyvodit definitivní závěry týkající se přítomnosti protilátek a jejich potenciálního dopadu na účinnost a bezpečnost přípravku.

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

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku MYLOTARG u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Přípravek MYLOTARG nebyl schválen k použití u pacientů mladších 15 let (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 nově diagnostikovaných dětí a mladých dospělých ve věku 0 až 29 let s *de novo* AML se bezpečnostní profil podobal profilu pozorovanému v jiných studiích gemtuzumab ozogamicinu v kombinaci s intenzivní chemoterapií u dospělých pacientů s *de novo* AML. Optimální dávku gemtuzumab ozogamicinu však pro pediatrické pacienty nebylo možné stanovit, jelikož během druhého intenzifikačního období studie AAML0531 mělo větší procento pacientů v rameni s gemtuzumab

ozogamicinem prodlouženou dobu obnovy počtu neutrofilů (> 59 dní) v porovnání se srovnávacím ramenem (12,0 % vs. 6,3 %) a více pacientů během remise zemřelo (4,2 % vs. 2,4 %).

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC05

Mechanismus účinku

Gemtuzumab ozogamicin (GO) 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 gemtuzumab ozogamicinu vychází z vazby ADC na nádorové buňky exprimující CD33, následné 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 cílového místa (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 promyelocytickou leukémií (APL, AML3) byli ze studie vyloučeni.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez příhody (EFS). Mezi sekundární cílové parametry patřila četnost CR a CRp, přežití bez relapsu (RFS), celkové přežití (OS) 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 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).

Hodnocení dosáhlo svého primárního cíle, totiž prokázat, že přidáním přípravku MYLOTARG ve frakcionovaných dávkách (3 mg/m² × 3) 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 7. 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]
Relativní riziko [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]
Relativní riziko [95% IS] ^c	0,526 [0,362–0,764]	
p-hodnota ^d	0,0006	

	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabin	daunorubicin + cytarabin
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]
Relativní riziko [95% IS] ^c	0,807 [0,596–1,093]	
p-hodnota ^d	0,1646	
Míra odpovědi (podle zkoušejícího)	N = 135	N = 136
Celková odpověď, % [95% IS] ^e	81,5	73,5 [65,28, 80,72]
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Rozdíl 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; 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.

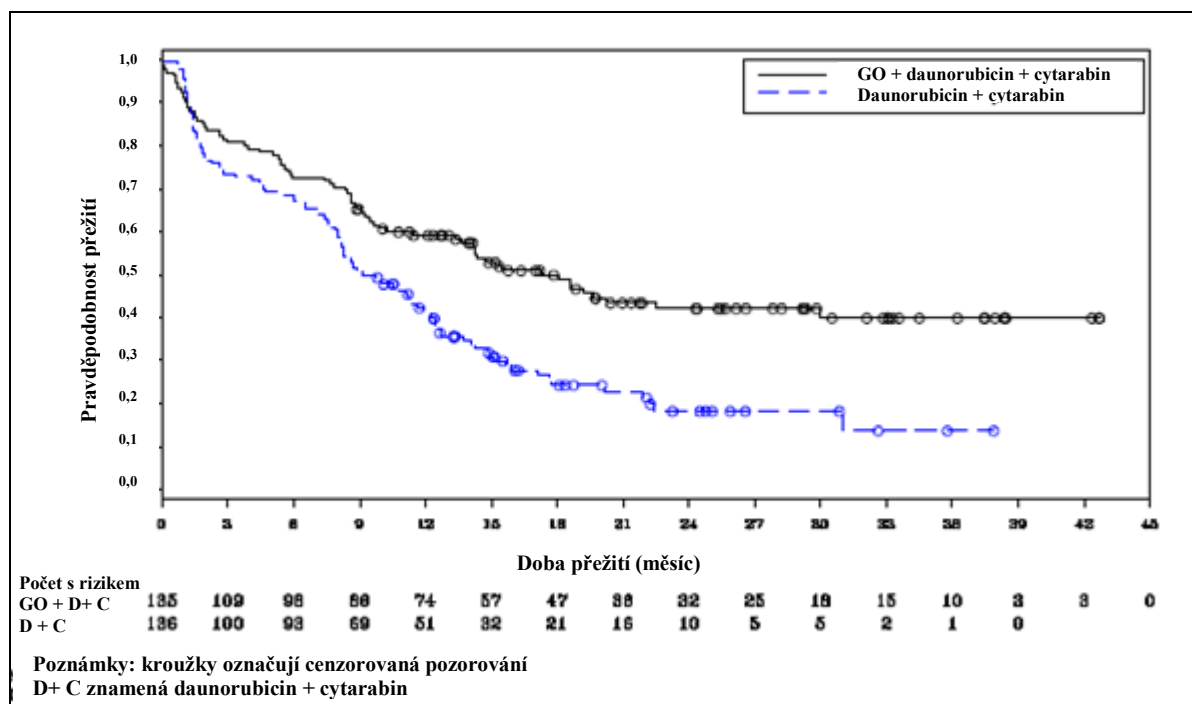
^d 2stranná p-hodnota z log-rank testu.

^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 8 a tabulce 9 níže.

Tabulka 8. 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% CI] ^a	22,5 [15,5, NE]	11,6 [8,3, 13,7]
Míra rizika [95% CI] ^b	0,460 [0,313, 0,676]	
p-value ^c	< 0,0001	
Cytogenetika (nepříznivé riziko), N	27	30
Počet příhod, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Medián EFS v měsících [95% CI] ^a	4,5 [1,1, 7,4]	2,8 [1,6, 8,7]
Míra rizika [95% CI] ^b	1.111 [0.633, 1.949]	
p-value ^c	0.7151	
ELN (příznivé/střední riziko), N	86	91
Počet příhod, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Medián EFS v měsících [95% CI] ^a	22,5 [15,5, NE]	12,2 [8,5, 14,3]
Míra rizika [95% CI] ^b	0,485 [0,325, 0,724]	
p-value ^c	0,0003	
ELN (nepříznivé riziko), N	37	36
Počet příhod, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Medián EFS v měsících [95% CI] ^a	7,4 [3,7, 14,3]	4,0 [1,7, 8,6]
Míra rizika [95% CI] ^b	0,720 [0,430, 1,205]	
p-value ^c	0,2091	

Klinické hodnocení ALFA-0701 nebylo navrženo 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 investigátora.

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; CI=interval spolehlivosti; EFS=přežití bez příhody; ELN=European LeukaemiaNet; mITT=modifikovaná populace se záměrem léčit ;; N=počet; NE=nehodnotitelné.

^a. Medián hodnocený dle Kaplan-Meier metody; CI na základě Brookmeyera a Crowleyho Metoda slog-log transformací.

^b. Na základě modelu Cox Proporcionálních Rizik Versus daunorubicin+cytarabine.

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

Table 9. Celkové přežití dle klasifikace rizika u AML ze studie ALFA-0701 (mITT Populace)

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

Klinické hodnocení The ALFA-0701 nebylo navrženo k prospektivní analýze benefitu léčivého přípravku MYLOTARG v podskupinách; analýzy jsou prezentovány pouze k popisným účelům.

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

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

a. Medián hodnocený dle Kaplan-Meier metody; CI na základě Brookmeyera a Crowleyho Methoda s log-log transformací.

b. Na základě on modelu Cox Proporcionálních Rizik Versus daunorubicin+cytarabine.

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

Pediatrická populace

Pediatrická studie

V randomizované studii (COG AAML0531) hodnotící standardní chemoterapii samotnou nebo v kombinaci s přípravkem MYLOTARG u 1 022 nově diagnostikovaných dětí (94,3 % pacientů < 18 let věku) a mladých dospělých (5,7 % pacientů); medián věku byl 9,7 let (rozsah: 0,003–29,8 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: 53,1 % vs. 46,9 %; HR 0,83; 95% IS: 0,70–0,99; p = 0,04) u *de novo* AML díky snížení rizika relapsu. Také byl pozorován statisticky nevýznamný trend prodloužení OS v rameni s přípravkem MYLOTARG (3 roky: 69,4 % vs. 65,4 %; HR 0,91; 95% IS: 0,74–1,13; p = 0,39). 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 gemtuzumab ozogamicinu v intenzifikační fázi 2 (viz body 4.2 a 4.8). Proto nebylo možné stanovit optimální dávku gemtuzumab ozogamicinu pro pediatrické pacienty a nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování (viz bod 4.2).

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) gemtuzumab ozogamicinu se popisuje měřením PK charakteristik protilátky (hP67.6) a celkových a nekonjugovaných derivátů kalicheamicinu. Vzhledem k tomu, že hP67.6 propůjčuje celé molekule selektivitu a že dávky gemtuzumab ozogamicinu jsou uváděny v miligramech proteinu (hP67,6), jsou jako primární měřítka PK uváděny naměřené koncentrace hP67.6. Po navázání na cílové místo se gemtuzumab ozogamicin internalizuje a hydrolytickým štěpením dojde k uvolnění N-acetyl-kalicheamicinu. Vzhledem k nízkým systémovým koncentracím bylo stanovení PK parametrů nekonjugovaného kalicheamicinu omezené.

Pro režim frakcionovaných dávek nebyly shromážděny žádné klinické údaje o PK. Tyto údaje PK byly simulovány pomocí populačního PK modelu. Ačkoli je celková dávka frakcionovaného režimu dávkování oproti původnímu režimu dávkování poloviční (9 vs. 18 mg/m²), je predikovaná celková AUC pro hP67.6 v průběhu léčby 25 % a C_{max} 24 % z hodnot pro původní režim dávkování 9 mg/m², jelikož je PK nelineární. Po podání gemtuzumab ozogamicinu v dávce 3 mg/m² v 1., 4. a 7. den je C_{max} hP67.6, k čemuž dojde na konci infuze, podle predikcí 0,38 mg/l po první dávce a po třetí dávce se zvýšila na 0,63 mg/l.

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 V1 [10 l] a V2 [15 l]) přibližně 25 l.

Biotransformace

Očekává se, že primární metabolická dráha gemtuzumab 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. Aktivita (cytotoxicita) výsledných metabolitů by měla být výrazně zmírněná. U pacientů byly hladiny nekonjugovaného kalicheamicinu v plazmě typicky nízké a predikovaná střední C_{max} po třetí dávce byla 1,5 ng/ml.

Lékové interakce

Účinek jiných léků na gemtuzumab ozogamicin

N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazid byl *in vitro* primárně metabolizován cestou neenzymatické redukce. Tudíž je nepravděpodobné, že by souběžné podávání gemtuzumab 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 analýz farmakokinetiky (PK) se u kombinace gemtuzumab ozogamicinu s hydroxyureou, DNR a AraC nepředpokládají klinicky významné změny v PK hP67.6 nebo nekonjugovaného kalicheamicinu.

Účinek gemtuzumab ozogamicinu na jiné léky

Účinek na substráty CYP

N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazid a gemtuzumab ozogamicin měli *in vitro* slabý potenciál inhibovat aktivitu CYP1A2, CYP2A6 (testováno pouze s gemtuzumab ozogamicinem), CYP2B6 (testováno pouze s N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazidem), 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 pumpy 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 analýz farmakokinetiky (PK) se u kombinace gemtuzumab ozogamicinu s DNR a AraC nepředpokládají klinicky významné změny v PK těchto látek.

Eliminace

Na základně populačních analýz PK je predikovaná hodnota clearance (CL) hP67.6 z plazmy 3 l/h bezprostředně po první dávce a později 0,3 l/h. Terminální poločas eliminace z plazmy ($t_{1/2}$) pro hP67.6 byl predikován na přibližně 160 hodin pro typického pacienta po podání doporučené dávky přípravku MYLOTARG (3 mg/m²).

Farmakokinetika u specifických skupin subjektů nebo pacientů

Věk, rasa a pohlaví

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

Porucha funkce jater

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

Na základě populační analýzy PK se nepředpokládá, že by clearance gemtuzumab 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 406 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 studie PK gemtuzumab ozogamicinu.

V populační analýze PK zahrnující 406 pacientů byla clearance gemtuzumab 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 gemtuzumab ozogamicinu nebyla hodnocena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Pediatrická populace

Výsledky populačního modelování ukázaly, že PK chování gemtuzumab ozogamicinu (protilátky hP67.6 a nekonjugovaného kalicheamicinu) je obdobné u dospělých a pediatrických pacientů s AML po režimu dávkování 9 mg/m².

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 12-týdenní studii (průměrně 193 a 322 krát, resp., humánní klinická expozice po třetí humánní dávce 3 mg/m² based on 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 karcinogenity s gemtuzumab 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 u zvířat zjištěných účinků pro člověka je 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 AUC_{168}). Byly pozorovány účinky na samičí pohlavní orgány opic ve 12-týdenní studii (atrofie ovarií, vejcovodů, dělohy a děložního hrdla; průměrně 193 násobek 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 obřích 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 varleti. 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 66 násobku 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 scapuly, 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

Po rekonstituci a naředění je nutné chránit roztok před světlem a ihned jej použít. Pokud není možné přípravek ihned použít, lze naředěný roztok uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 18 hodin od doby prvního napíchnutí injekční lahvičky, aniž by přípravek byl déle než 6 hodin vystaven pokojové teplotě (do 25 °C). Do této doby se počítá i čas potřebný k rekonstituci, ředění a podání.

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 gemtuzumab ozogamicinu.

V každé krabičce je 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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 (méně než 25 °C) po dobu přibližně 5 minut. Jednorázový roztok 1 mg/ml gemtuzumab 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 bělavé, 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 6 hodin, pouze pokud nebyl při pokojové teplotě (méně než 25 °C) déle než 3 hodiny. 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 přípravku MYLOTARG do injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby byla zajištěna 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 infuzním vaku v takovém objemu injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby byla zajištěna 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 9 mg/ml (0,9 %) se infuze roztoku přípravku MYLOTARG musí ihned podat. Pokud není možné přípravek ihned použít, uchovávejte při pokojové teplotě (do 25°C) po dobu až 6 hodin, tato doba zahrnuje 2 hodinovou infuzi a 1 hodinu na to, aby naředěný roztok dosáhl pokojovou teplotu (do 25°C), pokud je třeba. Naředěný přípravek lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 12 hodin. Chraňte před světlem a mrazem.
- Doporučuje se, aby infuzní set byl vyroben z polyvinylchloridu (PVC) s DEHP 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 pomocí ochranného pouzdra. Infuzní set není třeba chránit před světlem.
- Naředěný roztok podávejte infuzí po dobu 2 hodin. Doporučují se infuzní sety vyrobené z PVC (obsahující nebo neobsahující DEHP) nebo polyethyleny.

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, uchovávání 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(A)

EU/1/18/1277/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. dubna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. prosince 2018

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