

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MYLOTARG 5 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 5 mg γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης.

Μετά την ανασύσταση (βλ. παράγραφο 6.6), το διάλυμα πυκνού σκεύασματος περιέχει 1 mg/ml γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης.

Η γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη είναι μια συζευγμένη ένωση αντισώματος-φαρμάκου (antibody-drug conjugate, ADC) που αποτελείται από μονοκλωνικό αντίσωμα που στρέφεται κατά του CD33 (hP67.6, ανασυνδυασμένη εξανθρωπισμένη ανοσοσφαιρίνη [immunoglobulin, Ig] G4, αντίσωμα κάππα που παράγεται από καλλιέργεια θηλαστικών κυττάρων σε κύτταρα NS0) το οποίο συνδέεται με ομοιοπολικό δεσμό με τον κυτταροτοξικό παράγοντα N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμικίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Πάστα ή κόνις λευκού έως υπόλευκου χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MYLOTARG ενδείκνυται για θεραπεία συνδυασμού με δαουνορουβικίνη (daunorubicin, DNR) και κυταραβίνη (cytarabine, AraC) για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 15 ετών και άνω, μη προθεραπευμένων, με *de novo* θετική για το CD33, οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) εξαιρουμένης της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (ΟΠΛ) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το MYLOTARG θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων και σε περιβάλλον όπου είναι άμεσα διαθέσιμος πλήρης εξοπλισμός ανάνηψης.

Το MYLOTARG θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς που είναι επιλέξιμοι να λάβουν εντατική χημειοθεραπεία εφόδου.

Συνιστάται προκαταρκτική αγωγή με κορτικοστεροειδές, αντισταμινικό και ακεταμινοφαίνη (ή παρακεταμόλη) 1 ώρα πριν από τη χορήγηση της δόσης, για να συμβάλλει στην εξομάλυνση συμπτωμάτων που σχετίζονται με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα που συμβάλλουν στην αποτροπή της εμφάνισης υπερουριχαιμίας που σχετίζεται με το σύνδρομο λύσης όγκου, όπως ενυδάτωση, χορήγηση αντιυπερουριχαιμικών ή άλλων παραγόντων για την αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Θεραπεία εφόδου

Η συνιστώμενη δόση MYLOTARG είναι 3 mg/m²/δόση (έως τη μέγιστη δόση ενός φιαλιδίου των 5 mg) που εγχύεται σε διάστημα 2 ωρών τις Ημέρες 1, 4 και 7 σε συνδυασμό με DNR 60 mg/m²/ημέρα που εγχύεται σε διάστημα 30 λεπτών από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 3 και AraC 200 mg/m²/ημέρα, με συνεχή έγχυση από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 7.

Εάν απαιτείται δεύτερη έφοδος, το MYLOTARG δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της δεύτερης θεραπείας εφόδου. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου εφόδου, θα πρέπει να χορηγείται μόνο DNR και AraC, στην παρακάτω συνιστώμενη δοσολογία: DNR 35 mg/m²/ημέρα τις Ημέρες 1 και 2 και AraC 1 g/m² κάθε 12 ώρες, από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 3.

Θεραπεία εδραίωσης

Για ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη ύφεση (complete remission, CR) μετά την έφοδο, η οποία ορίζεται ως λιγότερο από 5% βλαστών σε νορμοκυτταρικό μυελό των οστών και απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (absolute neutrophil count, ANC) μεγαλύτερος από $1,0 \times 10^9$ κύτταρα/l, με αριθμό αιμοπεταλίων $100 \times 10^9/l$ ή περισσότερα στο περιφερικό αίμα χωρίς μετάγγιση, συνιστώνται έως και 2 κύκλοι εδραίωσης με ενδοφλέβιο DNR (60 mg/m² για 1 ημέρα [πρώτος κύκλος] ή 2 ημέρες [δεύτερος κύκλος]) σε συνδυασμό με ενδοφλέβιο AraC (1 g/m² ανά 12 ώρες, που εγχύεται σε διάστημα 2 ωρών από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 4) με ενδοφλέβιο MYLOTARG (3 mg/m²/δόση που εγχύεται σε διάστημα 2 ωρών έως και τη μέγιστη δόση ενός φιαλιδίου των 5 mg την Ημέρα 1).

Πίνακας 1. Δοσολογικά σχήματα του MYLOTARG σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Κύκλος θεραπείας	MYLOTARG	Δαουνορουβικίνη	Κυταραβίνη
Έφοδος ^α	3 mg/m ² /δόση (έως τη μέγιστη δόση του ενός φιαλιδίου των 5 mg) τις Ημέρες 1, 4 και 7	60 mg/m ² /ημέρα από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 3	200 mg/m ² /ημέρα από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 7
Δεύτερη έφοδος (εάν απαιτείται)	Το MYLOTARG δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια δεύτερης εφόδου.	35 mg/m ² /ημέρα από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 2	1 g/m ² /κάθε 12 ώρες από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 3
Κύκλος εδραίωσης 1 ^{α,β}	3 mg/m ² /δόση (έως τη μέγιστη δόση του ενός φιαλιδίου των 5 mg) την Ημέρα 1	60 mg/m ² /ημέρα την Ημέρα 1	1 g/m ² /κάθε 12 ώρες από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 4
Κύκλος εδραίωσης 2 ^{α,β}	3 mg/m ² /δόση (έως τη μέγιστη δόση του ενός φιαλιδίου των 5 mg) την Ημέρα 1	60 mg/m ² /ημέρα από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 2	1 g/m ² /κάθε 12 ώρες από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 4

^α. Βλέπε Πίνακα 3 και Πίνακα 4 για πληροφορίες σχετικά με την τροποποίηση της δόσης.

^β. Για ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη ύφεση (CR) μετά τη θεραπεία εφόδου.

Τροποποιήσεις δόσης και χρονοδιαγράμματος

Τροποποίηση του χρονοδιαγράμματος λόγω υπερλευκοκυττάρωσης

Σε ασθενείς με υπερλευκοκυτταρική (αριθμός λευκοκυττάρων $\geq 30.000/mm^3$) ΟΜΛ, συνιστάται

κντταρομείωση είτε με λευκαφαίρεση, υδροξουρία από του στόματος είτε AraC, με ή χωρίς υδροξουρία, για τη μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων (white blood cell, WBC) στο περιφερικό αίμα, 48 ώρες πριν από τη χορήγηση του MYLOTARG.

Εάν χρησιμοποιηθεί AraC για τη μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων, με ή χωρίς υδροξουρία, σε ασθενείς μη προθεραπευμένους, με *de novo* υπερλευκοκυτταρική ΟΜΛ που λαμβάνουν MYLOTARG σε θεραπεία συνδυασμού, εφαρμόστε το παρακάτω τροποποιημένο χρονοδιάγραμμα (Πίνακας 2):

Πίνακας 2. Τροποποίηση του χρονοδιαγράμματος για τη θεραπεία της υπερλευκοκυττάρωσης με κυταραβίνη

Κύκλος Θεραπείας	MYLOTARG	Δαουνουροβικίνη	Κυταραβίνη	Υδροξουρία
Έφοδος ^α	3 mg/m ² /δόση (έως τη μέγιστη δόση του ενός φιαλιδίου των 5 mg) τις Ημέρες 3, 6 και 9	60 mg/m ² /ημέρα από την Ημέρα 3 έως την Ημέρα 5	200 mg/m ² /ημέρα από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 7	Ημέρα 1 (σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική)

Βλέπε Πίνακα 1 για τις συστάσεις δόσης για τον κύκλο εδραίωσης.

^β. Βλέπε Πίνακα 3 και Πίνακα 4 για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την τροποποίηση της δόσης.

Τροποποίηση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης του MYLOTARG, βάσει εξατομικευμένων παραμέτρων ασφάλειας και ανεκτικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Η αντιμετώπιση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου ενδεχομένως απαιτεί προσωρινές διακοπές της χορήγησης της δόσης ή την οριστική διακοπή του MYLOTARG (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Στους Πίνακες 3 και 4 παρουσιάζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες για τις τροποποιήσεις της δόσης σε αιματολογικές και μη αιματολογικές τοξικότητες, αντίστοιχα.

Πίνακας 3. Τροποποιήσεις της δόσης για αιματολογικές τοξικότητες

Αιματολογικές τοξικότητες	Τροποποιήσεις της δόσης
Εμμένουσα θρομβοπενία (Αιμοπετάλια < 100.000/mm ³ στην προγραμματισμένη ημερομηνία έναρξης του κύκλου εδραίωσης)	<ul style="list-style-type: none"> Αναβάλλετε την έναρξη του κύκλου εδραίωσης. Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων ανακάμψει σε τιμή $\geq 100.000/\text{mm}^3$ εντός 14 ημερών μετά την προγραμματισμένη ημερομηνία έναρξης του κύκλου εδραίωσης: ξεκινήστε τη θεραπεία εδραίωσης (δείτε όσα περιγράφονται στον Πίνακα 1). Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων ανακάμψει σε τιμή < 100.000/mm³ και $\geq 50.000/\text{mm}^3$ εντός 14 ημερών μετά την προγραμματισμένη ημερομηνία έναρξης του κύκλου εδραίωσης: Το MYLOTARG δεν θα πρέπει να χορηγηθεί εκ νέου και η θεραπεία εδραίωσης θα πρέπει να αποτελείται από DNR και AraC μόνο.

Αιματολογικές τοξικότητες	Τροποποιήσεις της δόσης
	<ul style="list-style-type: none"> Εάν η ανάκαμψη του αριθμού των αιμοπεταλίων παραμείνει $< 50.000/\text{mm}^3$ για περισσότερες από 14 ημέρες, η θεραπεία εδραίωσης θα πρέπει να επαναξιολογηθεί και θα πρέπει να πραγματοποιηθεί BMA, για να επαναξιολογηθεί η κατάσταση των ασθενών.
Εμμένουσα ουδετεροπενία	<ul style="list-style-type: none"> Εάν ο αριθμός των ουδετεροφίλων δεν ανακάμψει σε τιμή μεγαλύτερη από $500/\text{mm}^3$ εντός 14 ημερών μετά την προγραμματισμένη ημερομηνία έναρξης του κύκλου εδραίωσης (14 ημέρες κατόπιν αιματολογικής ανάκαμψης μετά τον προηγούμενο κύκλο), διακόψτε οριστικά το MYLOTARG (μη χορηγήσετε το MYLOTARG στους κύκλους εδραίωσης).

Συντμήσεις: OMA = οξεία μυελογενής λευχαιμία, AraC = κυταραβίνη, BMA = αναρρόφηση μυελού των οστών, DNR = δαουνορουβικίνη.

Πίνακας 4. Τροποποιήσεις της δόσης για μη αιματολογικές τοξικότητες

Μη αιματολογικές τοξικότητες	Τροποποιήσεις της δόσης
VOD/SOS	Διακόψτε οριστικά το MYLOTARG (βλ. παράγραφο 4.4).
Ολική χολερυθρίνη $> 2 \times \text{ULN}$ και AST και/ή ALT $> 2,5 \times \text{ULN}$	Αναβάλλετε τη χορήγηση του MYLOTARG έως την ανάκαμψη της ολικής χολερυθρίνης σε επίπεδα $\leq 2 \times \text{ULN}$ και των AST και ALT σε επίπεδα $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ πριν από κάθε δόση. Εξετάστε το ενδεχόμενο παράλειψης της προγραμματισμένης δόσης εάν καθυστερήσει περισσότερο από 2 ημέρες μεταξύ διαδοχικών εγχύσεων.
Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	Διακόψτε προσωρινά την έγχυση και εφαρμόστε κατάλληλη ιατρική διαχείριση, με βάση τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να υποχωρήσουν πλήρως τα σημεία και τα συμπτώματα και να μπορεί να συνεχιστεί η έγχυση. Εξετάστε το ενδεχόμενο μόνιμης διακοπής της θεραπείας για σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις στην έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).
Άλλες σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή μη αιματολογικές τοξικότητες	Καθυστερήστε την θεραπεία με MYLOTARG έως την ανάκαμψη σε σοβαρότητα όχι περισσότερο από ήπια. Εξετάστε το ενδεχόμενο παράλειψης της προγραμματισμένης δόσης εάν καθυστερήσει περισσότερο από 2 ημέρες μεταξύ διαδοχικών εγχύσεων.

Συντμήσεις: ALT = αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, SOS = σύνδρομο απόφραξης ηπατικών κολποειδών (sinusoidal obstruction syndrome), ULN = ανώτατο όριο των φυσιολογικών τιμών (upper limit of normal), VOD = φλεβοαποφρακτική νόσος (venoocclusive disease).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, όπως ορίζεται από επίπεδα ολικής χολερυθρίνης $\leq 2 \times$ του ανώτατου ορίου των φυσιολογικών τιμών (ULN) και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)/αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$. Αναβάλλετε τη χορήγηση του MYLOTARG έως την ανάκαμψη της ολικής χολερυθρίνης σε επίπεδα

$\leq 2 \times \text{ULN}$ και των AST και ALT σε επίπεδα $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ πριν από κάθε δόση (βλ. Πίνακα 4, παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το MYLOTARG δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Το MYLOTARG δεν υπόκειται σε νεφρική κάθαρση, η φαρμακοκινητική σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MYLOTARG σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 15 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1, και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το MYLOTARG προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση και πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί πριν από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6). Όταν ανασυσταθεί σε συγκέντρωση 1 mg/ml, το εξαγωγίμο περιεχόμενο ενός φιαλιδίου είναι 4,5 mg (4,5 mL). Το ανασυσταθέν και αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως μέσω έγχυσης σε χρονική περίοδο διάρκειας 2 ωρών, υπό στενή κλινική παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένων του σφυγμού, της αρτηριακής πίεσης και της θερμοκρασίας. Το MYLOTARG δεν θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια άπαξ δόση ή bolus δόση (βλ. παράγραφο 6.6).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ηπατοτοξικότητα, περιλαμβανομένης της φλεβοαποφρακτικής ηπατοπάθειας/του συνδρόμου απόφραξης ηπατικών κολποειδών (VOD/SOS)

Ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της απειλητικής για τη ζωή, και ορισμένες φορές θανατηφόρας, ηπατικής ανεπάρκειας και VOD/SOS έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με MYLOTARG (βλ. παράγραφο 4.8).

Με βάση την ανάλυση των πιθανών παραγόντων κινδύνου, οι ενήλικοι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν MYLOTARG ως μονοθεραπεία, είτε πριν είτε μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (haemopoietic stem cell transplant, HSCT), καθώς και οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης VOD (βλ. παράγραφο 4.8).

Λόγω του κινδύνου VOD/SOS, τα σημεία και τα συμπτώματα VOD/SOS θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Σε αυτά μπορεί να συγκαταλέγονται αυξήσεις στις ALT, AST, την ολική χολερυθρίνη και την αλκαλική φωσφατάση, οι οποίες θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από κάθε δόση MYLOTARG, ηπατομεγαλία (η οποία μπορεί να είναι επώδυνη), ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους και ασκίτης. Με την παρακολούθηση της ολικής χολερυθρίνης μόνο, ενδεχομένως δεν θα εντοπιστούν όλοι οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για VOD/SOS. Για τους ασθενείς που εμφανίζουν παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες, συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση των ηπατικών δοκιμασιών, καθώς και των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων ηπατοτοξικότητας. Για ασθενείς που προχωρούν σε HSCT, συνιστάται στενή παρακολούθηση των ηπατικών δοκιμασιών κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την HSCT, ανάλογα με την περίπτωση. Δε βρέθηκε καμία οριστική συσχέτιση μεταξύ VOD και του χρόνου της HSCT σε σχέση με τις υψηλότερες δόσεις της μονοθεραπείας με MYLOTARG, ωστόσο στη μελέτη ALFA-0701 προτείνεται ένα μεσοδιάστημα 2 μηνών μεταξύ της τελευταίας δόσης του MYLOTARG και της HSCT.

Η διαχείριση των σημείων και των συμπτωμάτων ηπατικής τοξικότητας μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή της χορήγησης δόσης ή οριστική διακοπή του MYLOTARG (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς που εκδηλώνουν VOD/SOS, το MYLOTARG θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά και οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας)

Σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν υπάρξει αναφορές θανατηφόρων αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στα σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων μπορεί να συγκαταλέγονται ο πυρετός και τα ρίγη, και λιγότερο συχνά υπόταση, ταχυκαρδία και αναπνευστικά συμπτώματα, τα οποία μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά τη χορήγηση. Η έγχυση του MYLOTARG θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό στενή κλινική παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένων του σφυγμού, της αρτηριακής πίεσης και της θερμοκρασίας. Συνιστάται προκαταρκτική αγωγή με κορτικοστεροειδές, αντιισταμινικό και ακεταμινοφαίνη (ή παρακεταμόλη) 1 ώρα πριν από τη χορήγηση της δόσης του MYLOTARG (βλ. παράγραφο 4.2). Η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως για ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ενδείξεις σοβαρών αντιδράσεων, ειδικά δύσπνοια, βρογχόσπασμο ή κλινικά σημαντική υπόταση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να υποχωρήσουν πλήρως τα σημεία και τα συμπτώματα. Θα πρέπει να εξετάζεται ιδιαίτερα το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας για ασθενείς οι οποίοι εκδηλώνουν σημεία ή συμπτώματα αναφυλαξίας, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αναπνευστικών συμπτωμάτων ή κλινικά σημαντικής υπότασης (βλ. παράγραφο 4.2).

Μυελοκαταστολή

Σε κλινικές μελέτες, έχουν αναφερθεί ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, λεμφοπενία και πανκυτταροπενία, ορισμένες από τις οποίες ήταν απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.8). Στις επιπλοκές που σχετίζονται με ουδετεροπενία και θρομβοπενία μπορεί να συγκαταλέγονται λοιμώξεις και αιμορραγία/αιμορραγικά συμβάντα, αντίστοιχα. Αναφέρθηκαν λοιμώξεις και αιμορραγία/αιμορραγικά συμβάντα, ορισμένα από τα οποία ήταν απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα.

Θα πρέπει να γίνεται πλήρης αιματολογικός έλεγχος πριν από κάθε δόση του MYLOTARG. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, αιμορραγίας ή άλλων επιπτώσεων της μυελοκαταστολής. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά από αυτήν, ενδείκνυνται τακτικοί κλινικοί και εργαστηριακοί έλεγχοι παρακολούθησης.

Η αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή λοίμωξη, αιμορραγία ή άλλων επιπτώσεων της μυελοκαταστολής, συμπεριλαμβανομένων της σοβαρής ουδετεροπενίας ή της εμμένουσας θρομβοπενίας, ενδεχομένως απαιτεί καθυστέρηση χορήγησης δόσης ή οριστική διακοπή του MYLOTARG (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο λύσης όγκου (Tumour lysis syndrome, TLS)

Σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε TLS (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες αναφορές TLS, επιπλεγμένου με οξεία νεφρική ανεπάρκεια, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Σε ασθενείς με υπερλευκοκυτταρική ΟΜΛ, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης του αριθμού των λευκοκυττάρων με υδροξυουρία ή λευκαφαίρεσης για τη μείωση του αριθμού των WBC στο περιφερικό αίμα σε τιμή χαμηλότερη από 30.000/mm³ πριν από τη χορήγηση του MYLOTARG, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης TLS (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα TLS και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα που συμβάλλουν στην αποτροπή της εκδήλωσης υπερουριχαιμίας που σχετίζεται με τη λύση του όγκου, όπως ενυδάτωση, χορήγηση αντιυπερουριχαιμικών (π.χ. αλλοπουρινόλη) ή άλλων παραγόντων για την αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας (π.χ. ρασβουρικάση).

ΟΜΛ με κυτταρογενετική δυσμενούς κινδύνου

Η αποτελεσματικότητα του MYLOTARG έχει καταδειχθεί σε ασθενείς με ΟΜΛ με κυτταρογενετική ευνοϊκού και ενδιάμεσου κινδύνου, με αβεβαιότητα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με κυτταρογενετική δυσμενούς κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.1). Για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MYLOTARG σε συνδυασμό με δαουνορουβικίνη και κυταραβίνη για νεοδιαγνωσθείσα *de novo* ΟΜΛ, όταν καταστούν διαθέσιμα τα αποτελέσματα των κυτταρογενετικών εξετάσεων θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αν το δυνητικό όφελος από τη συνέχιση της θεραπείας με MYLOTARG υπερτερεί των κινδύνων για τον εκάστοτε ασθενή (βλ. παράγραφο 5.1).

Αντισύλληψη

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή στους συντρόφους γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν 2 μεθόδους αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MYLOTARG για τουλάχιστον 7 μήνες (γυναίκες) ή 4 μήνες (άνδρες) μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να παρασκευαστεί περαιτέρω για χορήγηση με διαλύματα που περιέχουν νάτριο (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.6), και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σχέση με τη συνολική ποσότητα νατρίου που θα χορηγηθεί στον ασθενή από όλες τις πηγές.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με το MYLOTARG. Βλ. παράγραφο 5.2 για τα διαθέσιμα δεδομένα από *in vitro* μελέτες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αποφύγουν να μείνουν έγκυες ενόσω λαμβάνουν το MYLOTARG.

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή στους συντρόφους γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν 2 μεθόδους αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MYLOTARG για τουλάχιστον 7 μήνες (γυναίκες) ή 4 μήνες (άνδρες) μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το MYLOTARG δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα υπερτερεί των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο. Οι έγκυες γυναίκες ή οι ασθενείς που μένουν έγκυες ενόσω λαμβάνουν γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη ή οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ενόσω είναι σύντροφοι εγκύων γυναικών πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την παρουσία γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης ή των μεταβολιτών της στο ανθρώπινο γάλα, σχετικά με τις επιδράσεις στο θηλάζον παιδί ή με τις επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος. Εξαιτίας της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου στα θηλάζοντα παιδιά, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το MYLOTARG και τουλάχιστον για 1 μήνα μετά την τελική δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα σε ασθενείς. Σύμφωνα με μη κλινικά ευρήματα, η ανδρική και γυναικεία γονιμότητα ενδέχεται να επηρεαστούν δυσμενώς από τη θεραπεία με γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Πριν από τη θεραπεία, τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες θα πρέπει να αναζητούν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το MYLOTARG έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι μπορεί να παρουσιάσουν κόπωση, ζάλη και κεφαλαλγία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MYLOTARG (βλ. παράγραφο 4.8). Συνεπώς, χρειάζεται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του MYLOTARG βασίζεται σε δεδομένα από ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία από τη μελέτη θεραπείας συνδυασμού ALFA-0701, μελέτες μονοθεραπείας και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στη μελέτη θεραπείας συνδυασμού, τα δεδομένα ασφαλείας που αποτελούνταν από επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (treatment emergent adverse events, TEAE) θεωρούνται πιο σημαντικά για την κατανόηση του προφίλ ασφαλείας του MYLOTARG, και αποτελούνταν από αιμορραγίες όλων των βαθμών, όλων των βαθμών VOD και σοβαρές λοιμώξεις. Όλες αυτές TEAEs προσδιορίστηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Λόγω αυτής της περιορισμένης συλλογής δεδομένων στον Πίνακα 5 περιλαμβάνονται τα εργαστηριακά δεδομένα από τη μελέτη θεραπείας συνδυασμού. Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται οι πληροφορίες σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από μελέτες μονοθεραπείας με τη χρήση του μη κλασματοποιημένου σχήματος (Μελέτες 201/202/203) και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά και στην παρακάτω παράγραφο παρουσιάζεται η μελέτη μονοθεραπείας B1761031 με τη χρήση του κλασματοποιημένου σχήματος, προκειμένου να αποδοθεί ένας πλήρης χαρακτηρισμός των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

Στη μελέτη θεραπείας συνδυασμού ALFA-0701, οι κλινικά σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ήταν η ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων των VOD/SOS (3,8%), η

αιμορραγία (9,9%), η σοβαρή λοίμωξη (41,2%) και το σύνδρομο λύσης του όγκου (1,5%). Σε μελέτες μονοθεραπείας (Μελέτες 201/202/203), οι κλινικά σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου περιελάμβαναν επίσης σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (2,5%), θρομβοπενία (21,7%) και ουδετεροπενία (34,3%). Στη μελέτη μονοθεραπείας B1761031, οι κλινικά σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου περιελάμβαναν λοίμωξη (30,0%), εμπύρετη ουδετεροπενία (22,0%), πυρεξία (6,0%), αιμορραγία (4,0%), θρομβοκυτταροπενία (4,0%), αναιμία (2,0%) και ταχυκαρδία (2,0%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (> 30%) στη μελέτη θεραπείας συνδυασμού ήταν η αιμορραγία και η λοίμωξη. Σε μελέτες μονοθεραπείας (Μελέτες 201/202/203), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (> 30%) περιελάμβαναν πυρεξία, ναυτία, λοίμωξη, ρίγη, αιμορραγία, έμετο, θρομβοπενία, κόπωση, κεφαλαλγία, στοματίτιδα, διάρροια, κοιλιακό άλγος και ουδετεροπενία. Στη μελέτη μονοθεραπείας B1761031, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (> 30%) περιελάμβαναν λοίμωξη (50,0%), εμπύρετη ουδετεροπενία (40,0%), και αιμορραγία (32,0%).

Οι πιο συχνές ($\geq 1\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που οδήγησαν σε μόνιμη διακοπή στη μελέτη θεραπείας συνδυασμού ήταν θρομβοπενία, VOD, αιμορραγία και λοίμωξη. Οι πιο συχνές ($\geq 1\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που οδήγησαν σε μόνιμη διακοπή στις μελέτες μονοθεραπείας (Μελέτες 201/202/203) ήταν λοίμωξη, αιμορραγία, πολυοργανική ανεπάρκεια και VOD. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της μελέτης μονοθεραπείας B1761031 ήταν η λοίμωξη και η πυρεξία.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και κατηγορία συχνότητας και ορίζονται με βάση την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 5. Επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε ασθενείς που έλαβαν MYLOTARG σε μελέτη θεραπείας συνδυασμού (ALFA-0701)**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Συχνότητα Προτιμώμενος όρος	MYLOTARG + Δαουνορουβικίνη + Κυταραβίνη (N = 131)		Δαουνορουβικίνη + Κυταραβίνη (N = 137)	
	Όλοι οι βαθμοί %	Βαθμός 3/4 %	Όλοι οι βαθμοί %	Βαθμός 3/4 %
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				
<i>Πολύ συχνές</i>				
Λοίμωξη ^{*α}	77,9	76,3	77,4	74,4
Αγγειακές διαταραχές				
<i>Πολύ συχνές</i>				
Αιμορραγία ^{*β}	90,1	20,6	78,1	8,8
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
<i>Συχνές</i>				
Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια ^{*γ}	4,6	2,3	1,5	1,5
Παρακλινικές εξετάσεις ***				
<i>Πολύ Συχνές</i>				
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	100	86,2	100	89,7
Αιμοπετάλια μειωμένα	100	100	100	100
Λευκά αιμοσφαίρια μειωμένα	100	100	99,3	99,3
Λεμφοκύτταρα (απόλυτος αριθμός) μειωμένα	98,5	90,7	97,8	89,6
Ουδετερόφιλα μειωμένα	97,7	96,1	98,5	97,0
Υπεργλυκαιμία	92,0	19,2	91,1	17,8
Ασπартική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη	89,2	14,0	73,9	9,0
Χρόνος προθρομβίνης αυξημένος	84,8	3,3	89,1	0
Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος	80,0	6,4	57,5	5,5
Αλκαλική φωσφατάση αυξημένη	79,7	13,3	68,9	5,3
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη	78,3	10,9	81,3	15,7
Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη	51,6	7,1	50,8	3,8
Υπερουριχαιμία	32,5	2,6	28,5	0

Συντμήσεις: N = αριθμός ασθενών. PT=προτιμώμενος όρος

*Συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης.

** Συλλέχθηκαν μόνον επιλεγμένα δεδομένα ασφαλείας σε αυτήν τη μελέτη νεοδιαγνωσθείσας OML.

*** Η συχνότητα βασίζεται σε εργαστηριακές τιμές (Βαθμός κατά NCI CTCAE v4.03)

^α Η λοίμωξη περιλαμβάνει Σήψη και Βακτηριαμία (53,4%), Μυκητίαση (15,3%), Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (5,3%), Βακτηριακή λοίμωξη (9,2%), Γαστρεντερική λοίμωξη (8,4%), Δερματική λοίμωξη (2,3%) και Άλλες λοιμώξεις (28,4%).

^β Η αιμορραγία περιλαμβάνει Αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος (3,1%), Αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα (33,6%), Αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα (17,6%), Αιμορραγία υποδόρια (60,3%), Άλλη αιμορραγία (64,9%) και Επίσταξη (62,6%)

^γ Η φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια περιλαμβάνει τους παρακάτω αναφερόμενους PTs: Φλεβοαποφρακτική νόσος και Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια*.

Πίνακας 6. Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν MYLOTARG σε μελέτες μονοθεραπείας* και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Συχνότητα	Όλοι οι βαθμοί %	Βαθμός 3/4 %
Προτιμώμενος όρος		
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
<i>Πολύ συχνές</i>		
Λοίμωξη ^{*α}	68,2	32,8
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
<i>Πολύ συχνές</i>		
Εμπύρετη ουδετεροπενία	19,1	11,6
Θρομβοπενία ^{*β}	48,4	48,0
Ουδετεροπενία ^γ	30,3	29,2
Αναιμία ^δ	27,1	24,2
Λευκοπενία ^ε	26,7	26,7
<i>Συχνές</i>		
Πανκυτταροπενία ^{στ}	5,0	4,3
Λεμφοπενία ^ς	3,6	3,2
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
<i>Συχνές</i>		
Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^η	7,6	3,6
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
<i>Πολύ συχνές</i>		
Υπεργλυκαιμία ^θ	11,2	6,9
Μειωμένη όρεξη	27,1	6,1
<i>Συχνές</i>		
Σύνδρομο λύσης όγκου ^{**}	2,5	1,8
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
<i>Πολύ συχνές</i>		
Κεφαλαλγία	38,3	12,3
Καρδιακές διαταραχές		
<i>Πολύ συχνές</i>		
Ταχυκαρδία ^ι	13,0	4,3
Αγγειακές διαταραχές		
<i>Πολύ συχνές</i>		
Αιμορραγία ^{*ια}	67,1	23,8
Υπόταση ^{ιβ}	20,2	14,8
Υπέρταση ^{ιγ}	17,3	10,5
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		
<i>Πολύ συχνές</i>		
Δύσπνοια ^{ιδ}	27,4	12,6
<i>Μη γνωστές</i>		
Διάμεση πνευμονία [*]		
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
<i>Πολύ συχνές</i>		
Έμετος	60,6	33,6
Διάρροια	33,9	14,8
Κοιλιακό άλγος ^{ιε}	33,2	7,2
Ναυτία	71,1	39,3
Στοματίτιδα ^{ιστ}	36,1	12,3
Δυσκοιλιότητα	25,3	5,0
<i>Συχνές</i>		
Ασκίτης	2,9	0,4
Δυσπεψία	8,7	1,1
Οισοφαγίτιδα	1,8	0,7

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Συχνότητα	Όλοι οι βαθμοί %	Βαθμός 3/4 %
Προτιμώμενος όρος		
<i>Μη γνωστές</i>		
Ουδετεροπενική κολίτιδα*		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
<i>Πολύ συχνές</i>		
Τρανσαμινάσες αυξημένες ¹⁵	24,5	18,8
Υπερχοληρυθριναιμία ¹¹	13,0	10,5
<i>Συχνές</i>		
Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια* ¹⁰	2,9	1,1
Ηπατομεγαλία	2,5	0,7
Ίκτερος	2,2	1,1
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική ^κ	2,5	1,4
γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη	1,8	0,7
<i>Όχι συχνές</i>		
Ηπατική ανεπάρκεια* [#]	0,4	0,4
Σύνδρομο Budd-Chiari [#]	0,4	0,4
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
<i>Πολύ συχνές</i>		
Εξάνθημα ^{κα}	19,9	5,8
<i>Συχνές</i>		
Ερύθημα ^{κβ}	9,4	2,2
Κνησμός	5,4	0,4
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
<i>Μη γνωστές</i>		
Αιμορραγική κυστίτιδα*		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
<i>Πολύ συχνές</i>		
Πυρεξία ^{κγ}	82,7	52,3
Οίδημα ^{κδ}	21,3	3,2
Κόπωση ^{κε}	41,2	11,2
Ρίγη	67,9	17,3
<i>Συχνές</i>		
Πολυοργανική ανεπάρκεια*	2,2	0,7
Παρακλινικές εξετάσεις		
<i>Πολύ συχνές</i>		
Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη	16,6	7,2
<i>Συχνές</i>		
Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	8,7	6,1

*Συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης.

**Συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

***Το MYLOTARG στη θεραπεία υποτροπιάζουσας OMA (9 mg/m²) (Μελέτες 201/202/203).

[#]Μεμονωμένα περιστατικά.

Σύντμηση: PT = Προτιμώμενος όρος.

- ^{α.} Η λοίμωξη περιλαμβάνει Σήψη και Βακτηριαιμία (25,6%), Μυκητίαση (10,5%), Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (13,0%), Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (4,3%), Βακτηριακή λοίμωξη (3,6%), Ιογενής λοίμωξη (24,2%), Γαστρεντερική λοίμωξη (3,3%), Δερματική λοίμωξη (7,9%) και Άλλες λοιμώξεις (19,5%). Αναφέρθηκαν επίσης μυκητιασικές λοιμώξεις του πνεύμονα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά (κατηγορία συχνότητας μη γνωστή), συμπεριλαμβανομένης της Μυκητίασης του πνεύμονα και της Πνευμονίας από πνευμονοκύστη *jirovecii**, καθώς και βακτηριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από *Stenotrophomonas*.
- ^{β.} Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος και Θρομβοπενία*.
- ^{γ.} Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Ουδετεροπενία, Κοκκιοκυτταροπενία και Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος.
- ^{δ.} Η αναιμία περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Αναιμία και Αιμοσφαιρίνη μειωμένη.
- ^{ε.} Η λευκοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Λευκοπενία και Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος.

- στ. Η πανκυτταροπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Πανκυτταροπενία και Ανεπάρκεια μυελού των οστών.
- ζ. Η λεμφοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Λεμφοπενία και Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος.
- η. Η σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση περιλαμβάνει τους παρακάτω αναφερόμενους PTs: Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, Κνίδωση, Υπερευαισθησία, Βρογχόσπασμος, Υπερευαισθησία σε φάρμακο και Κνίδωση της θέσης ένεσης[#].
- θ. Η υπεργλυκαιμία περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Υπεργλυκαιμία και Γλυκόζη αίματος αυξημένη[#].
- ι. Η ταχυκαρδία περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Ταχυκαρδία, Φλεβοκομβική ταχυκαρδία, Καρδιακός ρυθμός αυξημένος[#] και Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία[#].
- ια. Η αιμορραγία περιλαμβάνει Αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος (5,1%), Αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα (21,3%), Αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα (15,2%), Αιμορραγία υποδόρια (28,5%), Άλλη αιμορραγία (32,9%) και Επίσταξη (28,5%).
- ιβ. Η υπόταση περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Υπόταση και Αρτηριακή πίεση μειωμένη.
- ιγ. Η υπέρταση περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Υπέρταση και Αρτηριακή πίεση αυξημένη.
- ιδ. Η δύσπνοια περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Δύσπνοια και Δύσπνοια μετά από κόπωση.
- ιε. Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Κοιλιακό άλγος, Άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Κοιλιακή δυσφορία και Κοιλιακή ευαισθησία.
- ιστ. Η στοματίτιδα περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Φλεγμονή βλεννογόνου, Πόνος στοματοφάρυγγα, Στοματίτιδα, Εξέλκωση του στόματος, Άλγος του στόματος, Φλύκταινες του στοματικού βλεννογόνου, Αφθώδης στοματίτιδα, Εξέλκωση της γλώσσας, Γλωσσοδυνία, Ερύθημα στοματικού βλεννογόνου, Γλωσσίτιδα[#] και Φλύκταινες του στοματοφάρυγγα[#].
- ιζ. Οι τρανσαμινάσες αυξημένες περιλαμβάνουν τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Τρανσαμινάσες αυξημένες, Ηπατοκυτταρική κάκωση, Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη και Ηπατικά ένζυμα αυξημένα.
- ιη. Η υπερχολερυθριναιμία περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη και Υπερχολερυθριναιμία.
- ιθ. Η φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια περιλαμβάνει τους παρακάτω αναφερόμενους PTs: Φλεβοαποφρακτική νόσος και Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια[#].
- ικ. Η ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική περιλαμβάνει τους παρακάτω αναφερόμενους PTs: Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική και ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική.
- ικα. Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Εξάνθημα, Δερματίτιδα[#], Δερματίτιδα αλλεργική[#], Δερματίτιδα πομφολυγώδης, Δερματίτιδα από επαφή, Δερματίτιδα αποφολιδωτική[#], Φαρμακευτικό εξάνθημα, Κνησμός αλλεργικός[#] και Εξάνθημα ερυθματώδες[#], Εξάνθημα κηλιδώδες[#], Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, Εξάνθημα βλατιδώδες, Εξάνθημα κνησμώδες, Εξάνθημα φλυκταινώδες[#].
- ικβ. Το ερύθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Ερύθημα στη θέση του καθετήρα, Ερύθημα και Ερύθημα στη θέση έγχυσης[#].
- ικγ. Η πυρεξία περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Πυρεξία, Θερμοκρασία του σώματος αυξημένη και Υπερθερμία.
- ικδ. Το οίδημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Οίδημα, Οίδημα προσώπου, Οίδημα περιφερικό, Διόγκωση προσώπου, Γενικευμένο οίδημα και Περικογχικό οίδημα.
- ικε. Η κόπωση περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους PTs: Κόπωση, Εξασθένιση, Λήθαργος και Αίσθημα κακουχίας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων ηπατικής VOD/SOS

Στη μελέτη θεραπείας συνδυασμού, συλλέχθηκαν VOD και παθολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων του ήπατος. Πρόσθετος χαρακτηρισμός των ανεπιθύμητων ενεργειών ηπατοτοξικότητας παρέχεται από τις μελέτες μονοθεραπείας.

Στη μελέτη της θεραπείας συνδυασμού (N = 131), συμβάντα VOD αναφέρθηκαν σε 6 (4,6%) ασθενείς κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, 2 (1,5%) από αυτά τα συμβάντα ήταν θανατηφόρα (βλ. Πίνακα 5). Πέντε (3,8%) από αυτά τα συμβάντα VOD εμφανίστηκαν εντός 28 ημερών από οποιαδήποτε δόση γεμουζουμάμπης οζογαμικίνης. Ένα συμβάν VOD εμφανίστηκε περισσότερες από 28 ημέρες μετά την τελευταία δόση γεμουζουμάμπης οζογαμικίνης, με 1 από αυτά τα συμβάντα να παρουσιάζεται λίγες ημέρες μετά την έναρξη του σχήματος προετοιμασίας για HSCT. Ο διάμεσος χρόνος από την τελευταία δόση γεμουζουμάμπης οζογαμικίνης έως την έναρξη της VOD ήταν 9 ημέρες (εύρος τιμών: 2-298 ημέρες). VOD αναφέρθηκε επίσης σε 2 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν MYLOTARG ως επακόλουθη θεραπεία μετά από υποτροπή ΟΜΛ μετά από χημειοθεραπεία, στο σκέλος ελέγχου της μελέτης θεραπείας συνδυασμού. Και οι δύο αυτοί ασθενείς παρουσίασαν VOD περισσότερες από 28 ημέρες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με γεμουζουμάμπη

οζογαμικίνη. Ένας από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασε VOD 25 ημέρες μετά την επακόλουθη HSCT.

Στη μελέτη μονοθεραπείας B1761031, δεν αναφέρθηκαν καθόλου συμβάντα VOD για κανέναν ασθενή. Ωστόσο, 1 (2,0%) ασθενής είχε θανατηφόρο σύνδρομο διαρροής τριχοειδών αγγείων με συμπτώματα που συνάδουν με VOD (ασκίτης και υπερχολερυθριναιμία). Τα συμβάντα ηπατοτοξικότητας Βαθμού 3 περιελάμβαναν αυξημένη γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση (4,0%), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (2,0%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (2,0%), υποαλβουμιναιμία (2,0%) και αυξημένες τρανσαμινάσες (2,0%). Κανένας ασθενής δεν είχε ηπατοτοξικότητα Βαθμού 4 ή Βαθμού 5.

Με βάση την ανάλυση των δυνητικών παραγόντων κινδύνου, οι ενήλικες ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν μη κλασματοποιημένο MYLOTARG ως μονοθεραπεία και είχαν λάβει HSCT πριν από την έκθεση στη γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη ήταν 2,6 φορές πιο πιθανό (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 1,448, 4,769) να εκδηλώσουν VOD συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει HSCT πριν από τη θεραπεία με γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει HSCT μετά από θεραπεία με γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη ήταν 2,9 φορές πιο πιθανό (95% CI: 1,502, 5,636) να εκδηλώσουν VOD συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει HSCT μετά τη θεραπεία με γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη, ενώ οι ασθενείς με μέτρια/σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 8,7 φορές πιο πιθανό (95% CI: 1,879, 39,862) να εκδηλώσουν VOD συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς μέτρια/σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία κατά την αρχική αξιολόγηση.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν ηπατοτοξικότητα, όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.4. Η διαχείριση των σημείων και των συμπτωμάτων ηπατικής τοξικότητας μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή της χορήγησης δόσης ή διακοπή του MYLOTARG (βλ. παράγραφο 4.2).

Μυελοκαταστολή

Στη μελέτη θεραπείας συνδυασμού, σε ασθενείς με *de novo* ΟΜΛ οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και έλαβαν κλασματοποιημένες δόσεις γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, παρατηρήθηκαν μειώσεις Βαθμού 3/4 στα λευκοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια σε 131 (100%), 124 (96,1%) και 131 (100%) ασθενείς, αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια της φάσης εφόδου, 109 (83,2%) και 99 (75,6%) ασθενείς παρουσίασαν ανάκαμψη του αριθμού των αιμοπεταλίων σε τιμή 50.000/mm³ και 100.000/mm³, αντίστοιχα. Οι διάμεσοι χρόνοι έως την ανάκαμψη του αριθμού των αιμοπεταλίων στα 50.000/mm³ και 100.000/mm³ ήταν 34 και 35 ημέρες, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της φάσης εδραίωσης 1, 92 (94,8%) και 71 (73,2%) ασθενείς παρουσίασαν ανάκαμψη του αριθμού των αιμοπεταλίων σε τιμή 50.000/mm³ και 100.000/mm³, αντίστοιχα. Οι διάμεσοι χρόνοι έως την ανάκαμψη του αριθμού των αιμοπεταλίων στα 50.000/mm³ και 100.000/mm³ ήταν 32 και 35 ημέρες, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της φάσης εδραίωσης 2, 80 (97,6%) και 70 (85,4%) ασθενείς παρουσίασαν ανάκαμψη του αριθμού των αιμοπεταλίων σε τιμή 50.000/mm³ και 100.000/mm³, αντίστοιχα. Οι διάμεσοι χρόνοι έως την ανάκαμψη του αριθμού των αιμοπεταλίων στα 50.000/mm³ και 100.000/mm³ ήταν 36,5 και 43 ημέρες, αντίστοιχα.

Θρομβοπενία με αριθμούς αιμοπεταλίων < 50.000/mm³ που εμμένουν 45 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας για ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία (CR και ατελής ανάκαμψη του αριθμού των αιμοπεταλίων [CRp]) παρουσιάστηκε σε 22 (20,4%) ασθενείς. Ο αριθμός των ασθενών με εμμένουσα θρομβοπενία παρέμεινε παρόμοιος σε όλους τους κύκλους θεραπείας (8 [7,4%] ασθενείς στη φάση εφόδου και 8 [8,5%] ασθενείς στη φάση εδραίωσης 1 και 10 [13,2%] ασθενείς στη φάση εδραίωσης 2).

Κατά τη διάρκεια της φάσης εφόδου, 121 (92,4%) και 118 (90,1%) ασθενείς παρουσίασαν τεκμηριωμένη ανάκαμψη του αριθμού των ουδετερόφιλων σε τιμή ANC 500/mm³ και 1.000/mm³, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανάκαμψη του αριθμού των ουδετερόφιλων σε τιμή ANC 500/mm³ και 1.000/mm³ ήταν 25 ημέρες. Στη θεραπεία φάσης εδραίωσης 1, 94 (96,9%) ασθενείς παρουσίασαν ανάκαμψη ουδετερόφιλων σε τιμές 500/mm³ και 91 (94%) ασθενείς

παρουσίασαν ανάκαμψη σε τιμές $1.000/\text{mm}^3$. Οι διάμεσοι χρόνοι έως την ανάκαμψη του αριθμού των ουδετερόφιλων σε τιμή ANC $500/\text{mm}^3$ και $1.000/\text{mm}^3$ ήταν 21 και 25 ημέρες, αντίστοιχα. Στη θεραπεία φάσης εδραίωσης 2, 80 (97,6%) ασθενείς παρουσίασαν ανάκαμψη ουδετερόφιλων σε τιμές $500/\text{mm}^3$ και 79 (96,3%) ασθενείς παρουσίασαν ανάκαμψη σε τιμές $1.000/\text{mm}^3$. Οι διάμεσοι χρόνοι έως την ανάκαμψη του αριθμού των ουδετερόφιλων σε τιμή ANC $500/\text{mm}^3$ και $1.000/\text{mm}^3$ ήταν 22 και 27 ημέρες, αντίστοιχα.

Στη μελέτη θεραπείας συνδυασμού, σε ασθενείς με *de novo* ΟΜΛ που έλαβαν κλασματοποιημένες δόσεις γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (N = 131), 102 (77,9%) ασθενείς παρουσίασαν σοβαρές λοιμώξεις (Βαθμού ≥ 3) κάθε αιτιολογίας. Αναφέρθηκε θάνατος σχετιζόμενος με τη θεραπεία λόγω σηπτικής καταπληξίας σε 1 (0,8%) ασθενή. Θανατηφόρα σοβαρή λοίμωξη αναφέρθηκε σε 2 (1,53%) ασθενείς στο σκέλος του MYLOTARG και σε 4 (2,92%) ασθενείς στο σκέλος ελέγχου.

Στη μελέτη θεραπείας συνδυασμού (N = 131), συμβάντα αιμορραγίας όλων των βαθμών και Βαθμού 3/4 αναφέρθηκαν σε 118 (90,1%) και 27 (20,6%) ασθενείς, αντίστοιχα. Τα πιο συχνά αιμορραγικά συμβάντα Βαθμού 3 ήταν αιματέμεση (3,1%), αιμόπτυση (3,1%) και αιματοουρία (2,3%). Αιμορραγικά συμβάντα Βαθμού 4 αναφέρθηκαν σε 4 (3,1%) ασθενείς (αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, αιμορραγία και κυψελιδική αιμορραγία πνεύμονα [2 ασθενείς]). Θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα αναφέρθηκαν σε 3 (2,3%) ασθενείς (εγκεφαλικό αιμάτωμα, ενδοκρανιακό αιμάτωμα και υποσκληρίδιο αιμάτωμα).

Στη μελέτη μονοθεραπείας B1761031 (N=50), αναφέρθηκαν λοιμώξεις Βαθμού 3/4 σε 10 ασθενείς (20%). Οι λοιμώξεις Βαθμού 3/4 που αναφέρθηκαν συχνότερα ($\geq 5,0\%$) ήταν η σηψαιμία και η πνευμονία σε 3 ασθενείς (6,0%), η καθεμία. Έξι (6) ασθενείς (12,0%) είχαν λοίμωξη Βαθμού 5 (σηψαιμία σε 4 [8,0%], άτυπη πνευμονία και πνευμονία από COVID-19 σε 1 ασθενή [2,0%], η καθεμία). Αναφέρθηκαν αιμορραγικά συμβάντα όλων των βαθμών σε 16 ασθενείς (32,0%). Αιμορραγικά συμβάντα Βαθμού 3/4 εμφανίστηκαν σε 2 ασθενείς (4,0%) (γαστρική αιμορραγία Βαθμού 3 και τραυματική ενδοκρανιακή αιμορραγία Βαθμού 4 σε 1 ασθενή, η καθεμία). Δεν αναφέρθηκαν καθόλου θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα.

Η αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή λοίμωξη, αιμορραγία ή άλλες επιπτώσεις της μυελοκαταστολής, συμπεριλαμβανομένων της σοβαρής ουδετεροπενίας ή της επίμονης θρομβοπενίας, ενδεχομένως απαιτεί καθυστέρηση χορήγησης δόσης ή οριστική διακοπή του MYLOTARG (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ανοσογονικότητα

Όπως ισχύει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει ενδεχόμενο ανοσογονικότητας.

Στη μελέτη μονοθεραπείας B1761031 σε 50 ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική CD33 θετική ΟΜΛ, το αντίσωμα κατά του φαρμάκου (antidrug antibody, ADA) έναντι του MYLOTARG αξιολογήθηκε με χρήση της μεθόδου ηλεκτροχημειοφωταύγειας (electrochemiluminescence, ECL). Για τους ασθενείς των οποίων τα δείγματα αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (antidrug antibodies, ADA) απέδωσαν θετικά αποτελέσματα κατά την εξέταση, αναπτύχθηκε μια μέθοδος προσδιορισμού βασισμένη στα κύτταρα για τη μέτρηση του αντισώματος εξουδετέρωσης (Nab) έναντι του MYLOTARG.

Η επίπτωση ADA και NAb ήταν 6 (12,0%) και 1 (2,0%), αντίστοιχα. Η παρουσία ADA δεν είχε στατιστικά σημαντικές ή κλινικά σχετικές επιπτώσεις στην PK του ολικού αντισώματος hP67.6 ή της συζευγμένης καλιχεαμυκίνης. Κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε αναφυλαξία, υπερευαισθησία ή άλλες κλινικές επιπλοκές που σχετίζονται με ADA. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη ότι η παρουσία ADA σχετιζόταν άμεσα με οποιαδήποτε θέματα ασφάλειας.

Ο εντοπισμός ADA εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου προσδιορισμού. Η επίπτωση θετικού αποτελέσματος για αντισώματα σε έναν προσδιορισμό μπορεί να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της μεθοδολογίας του

προσδιορισμού, των συγκεντρώσεων της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης στην κυκλοφορία, του χειρισμού του δείγματος, του χρόνου συλλογής του δείγματος, των συγχορηγούμενων φαρμάκων και της υποκείμενης νόσου. Για αυτούς τους λόγους, η σύγκριση της επίπτωσης αντισωμάτων κατά της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης με την επίπτωση αντισωμάτων κατά άλλων προϊόντων μπορεί να είναι παραπλανητική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

ΟΜΛ για την οποία δεν έχει ληφθεί προηγούμενη θεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MYLOTARG σε παιδιά και εφήβους με ΟΜΛ για την οποία δεν έχει ληφθεί προηγούμενη θεραπεία, κάτω των 15 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Στην ολοκληρωμένη, τυχαίοποιημένη παιδιατρική Μελέτη Φάσης 3 AAML0531 (βλ. παράγραφο 5.1) της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε συνδυασμό με εντατική θεραπεία πρώτης γραμμής σε 1.063 νεοδιαγνωσθέντα παιδιά (93,7% των ασθενών < 18 ετών) και νεαρούς ενήλικες (6,3% των ασθενών) με *de novo* ΟΜΛ ηλικίας 0 έως 29 ετών, το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε συνδυασμό με εντατική χημειοθεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με *de novo* ΟΜΛ. Ωστόσο, η βέλτιστη δόση γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης για τους παιδιατρικούς ασθενείς δεν καθορίστηκε, καθώς στη Μελέτη AAML0531 κατά τη διάρκεια της δεύτερης περιόδου εντατικοποίησης μετά τη δεύτερη δόση γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στο σκέλος της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης παρουσίασε παρατεταμένο χρόνο ανάκαμψης του αριθμού των ουδετερόφιλων (> 59 ημέρες) σε σύγκριση με το συγκριτικό σκέλος (21,0% έναντι 11,5%) και περισσότεροι ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια ύφεσης (5,5% έναντι 2,8%).

Υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MYLOTARG σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 4.1 και 4.2).

Τα αποτελέσματα αναφορικά με την ασφάλεια που παρατηρήθηκαν σε συστηματικό βιβλιογραφικό έλεγχο μελετών που αξιολογούν το MYLOTARG σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1) παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Αποτελέσματα αναφορικά με την ασφάλεια από συστηματικό βιβλιογραφικό έλεγχο σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ που έλαβαν MYLOTARG

	Μονοθεραπεία						Θεραπεία συνδυασμού ^α					
	Κλασματοποιημένο ^β MYLOTARG			Μη κλασματοποιημένο ^β MYLOTARG			Κλασματοποιημένο ^β MYLOTARG			Μη κλασματοποιημένο ^β MYLOTARG		
	Αριθμός μελετών	N ανά μελέτη (εύρος)	Ποσοστό (%)	Αριθμός μελετών	N ανά μελέτη (εύρος)	Ποσοστό (%)	Αριθμός μελετών	N ανά μελέτη (εύρος)	Ποσοστό (%)	Αριθμός μελετών	N ανά μελέτη (εύρος)	Ποσοστό (%)
VOD	1	6	0	10	5, 30	6,8	2	3, 17	0	5	5, 84	4,4
VOD μετά από HSCΤ	Δεν αναφέρθηκε			5	4, 14	19,1	2	3, 8	0	2	12, 28	14,7
Θάνατος^δ	1	6	0	4	6, 29	10,8	Δεν αναφέρθηκε			3	5, 45	6,5
Λοίμωξη	5 μελέτες, N ανά μελέτη (εύρος) 12-30, 28,4%						4 μελέτες, N ανά μελέτη (εύρος) 12-84, 42,2%					
Μυελοκαταστολή^ε	Σχεδόν όλοι οι ασθενείς (> 90%) παρουσίασαν μυελοκαταστολή σε όλες τις μελέτες											

α: Όταν το MYLOTARG χορηγήθηκε συνδυαστικά, η κυταραβίνη αποτελούσε μέρος του συνδυασμού που μελετήθηκε σε 8 από τις 9 μελέτες.
β: Η κλασματοποιημένη δοσολογία αναφέρεται σε δόση MYLOTARG 3 mg/m² τις ημέρες 1, 4, 7. Η μη κλασματοποιημένη δοσολογία αναφέρεται σε λήψη του MYLOTARG (συνολική δόση που κυμαίνεται μεταξύ 1,8 mg/m² – 9 mg/m²) 2 φορές κατά τη διάρκεια ενός κύκλου σε διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών.
γ: Τα ποσοστά σε όλες τις μελέτες εκτιμήθηκαν με τη χρήση της μεθόδου αντίστροφης διακύμανσης σταθμισμένη με σταθερές επιδράσεις. Οι αναλογίες μετασχηματίστηκαν με τη χρήση της μεθόδου διπλού μετασχηματισμού τόξου ημιτόνου Freeman-Tukey πριν από μελέτες συνδυασμού και το εκτιμώμενο συνδυασμένο ποσοστό μετασχηματίστηκε αντίστροφα με τη χρήση της αρμονικής μέσης τιμής των μεγεθών των δειγμάτων της μελέτης.
δ: Εντός 30 ημερών από την τελευταία δόση του MYLOTARG.
ε: Όταν αναλύθηκε, η διάμεση ανάκαμψη (ορίζεται ως 20 x 10⁹/L ή 50 x 10⁹/L για τα αιμοπετάλια και 0,5 x 10⁹/L για τα ουδετερόφιλα) κυμαινόταν μεταξύ 42-48 ημερών για τα αιμοπετάλια και 30-37 ημερών για τα ουδετερόφιλα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό υπερδοσολογίας με το MYLOTARG στην κλινική εμπειρία. Δεν δοκιμάστηκαν μεμονωμένες δόσεις υψηλότερες από 9 mg/m² σε ενήλικες. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με MYLOTARG θα πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου, άλλα μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου, κωδικός ATC: L01FX02

Μηχανισμός δράσης

Η γεμουζουμάμπη οζογαμικίνη είναι ένα ADC που έχει ως στόχο το CD33. Η γεμουζουμάμπη είναι ένα εξανθρωπισμένο αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης τάξης G υποτύπου 4 (IgG4), το οποίο αναγνωρίζει ειδικά το ανθρώπινο CD33. Το τμήμα του αντισώματος προσδένεται ειδικά στο αντιγόνο CD33, μια πρωτεΐνη προσκόλλησης που εξαρτάται από το σιαλικό οξύ και ανευρίσκεται στην επιφάνεια βλαστών μυελογενούς λευχαιμίας και ανώριμων φυσιολογικών κυττάρων της μυελομονοκυτταρικής σειράς, αλλά όχι στα φυσιολογικά αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Το μικρό μόριο, η N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνη, είναι ένα κυτταροτοξικό, ημισυνθετικό φυσικό προϊόν. Η N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνη συνδέεται με ομοιοπολικό δεσμό με το αντίσωμα μέσω ενός συνδέτη AcBut (4-(4-ακετυλοφαινοξυ) βουτανοϊκό οξύ). Μη κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αντικαρκινική δράση της γεμουζουμάμπης οζογαμικίνης οφείλεται στη δέσμευση του ADC σε καρκινικά κύτταρα που εκφράζουν το CD33, η οποία ακολουθείται από την είσοδο του συμπλέγματος ADC-CD33 στο εσωτερικό του κυττάρου και από την ενδοκυττάρια απελευθέρωση του διμεθυλυδραζιδίου της N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνης μέσω της υδρολυτικής διάσπασης του συνδέτη. Η ενεργοποίηση του διμεθυλυδραζιδίου της N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνης επάγει θραύσεις του δίκλωνου DNA, προκαλώντας ακολούθως τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και τον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο.

Ο κορεσμός ενός υψηλού ποσοστού αντιγονικών θέσεων του CD33 θεωρείται ότι απαιτείται για τη μέγιστη χορήγηση καλιχεαμυκίνης στα λευχαιμικά βλαστοκύτταρα. Αρκετές μελέτες με έναν παράγοντα μέτρησαν τον κορεσμό του CD33 μετά τη δόση του MYLOTARG σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα και ανθεκτική OMA. Σε όλες τις μελέτες, ο μέγιστος σχεδόν περιφερικός κορεσμός του CD33 παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση της δόσης του MYLOTARG σε όλα τα επίπεδα δόσης από 2 mg/m² και άνω, υποδηλώνοντας ότι μια χαμηλή δόση γεμουζουμάμπης οζογαμικίνης είναι επαρκής για την πρόσδεση όλων των διαθέσιμων θέσεων του CD33.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτη ALFA-0701 ασθενών με de novo OMA οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του MYLOTARG αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη Φάσης 3 που συνέκρινε την προσθήκη MYLOTARG σε τυπικό σχήμα χημειοθεραπείας εφόδου με δαουνορουβικίνη και κυταραβίνη (DA) έναντι DA μόνο.

Επιλέξιμοι ήταν ασθενείς μεταξύ 50 και 70 ετών με *de novo* ΟΜΛ οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή (Μελέτη ALFA-0701). Οι ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL, AML3) και ασθενείς με ΟΜΛ προερχόμενη από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ), ή με δευτερογενή ΟΜΛ, αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν η ελεύθερη συμβάντων επιβίωση (event-free survival, EFS). Στα δευτερεύοντα τελικά σημεία συγκαταλέγονταν τα ποσοστά CR και CRp, η ελεύθερη υποτροπής επιβίωση (relapse-free survival, RFS), η συνολική επιβίωση (overall survival, OS) και η ασφάλεια του συνδυασμού DA, με ή χωρίς MYLOTARG.

Συνολικά, 271 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη με 135 σε θεραπεία επαγωγής 3+7 DA και κλασματοποιημένες δόσεις MYLOTARG 3 mg/m² × 3 και 136 σε 3+7 DA μόνο (βλ. παράγραφο 4.2). Επιτρεπόταν ένας δεύτερος κύκλος θεραπείας επαγωγής με DA αλλά χωρίς MYLOTARG, ανεξάρτητα από το σκέλος τυχαιοποίησης. Οι ασθενείς σε οποιοδήποτε σκέλος οι οποίοι δεν έλαβαν τον δεύτερο κύκλο θεραπείας εφόδου και δεν πέτυχαν CR μετά τη θεραπεία εφόδου μπορούσαν να λάβουν έναν κύκλο θεραπείας διάσωσης που αποτελούνταν από ιδارουβικίνη, AraC και παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF).

Οι ασθενείς με CR ή CRp έλαβαν θεραπεία εδραίωσης με 2 κύκλους θεραπείας που περιλάμβαναν DNR και AraC, με ή χωρίς MYLOTARG, ανάλογα με την αρχική τους τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς που παρουσίασαν ύφεση ήταν επίσης επιλέξιμοι για αλλογενή μεταμόσχευση. Η σύσταση ήταν να υπάρχει ένα μεσοδιάστημα τουλάχιστον 2 μηνών μεταξύ της τελευταίας δόσης MYLOTARG και της μεταμόσχευσης.

Συνολικά, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 62 έτη (εύρος 50 έως 70 ετών) και οι περισσότεροι ασθενείς (87,8%) είχαν κατάσταση λειτουργικότητας της Ομάδας Συνεργασίας Ογκολόγων των Ανατολικών Ηνωμένων Πολιτειών (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS) από 0 έως 1 κατά την αρχική αξιολόγηση. Τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας, με εξαίρεση το φύλο, καθώς υψηλότερο ποσοστό αντρών εγγράφηκε στο σκέλος MYLOTARG (54,8%) από ό,τι στο σκέλος DA μόνο (44,1%). Συνολικά, το 59,0% και το 65,3% των ασθενών είχαν τεκμηριωμένη ενοϊκή νόσο/νόσο ενδιάμεσου κινδύνου βάσει των ταξινομήσεων κινδύνου του Εθνικού Γενικού Αντικαρκινικού Δικτύου των Η.Π.Α. (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) και του Ευρωπαϊκού Δικτύου LeukaemiaNet (ELN) 2010, αντίστοιχα. Η έκφραση του CD33 σε βλάστες ΟΜΛ βάσει κυτταρομετρίας ροής εναρμονισμένης από τα αποτελέσματα του τοπικού εργαστηρίου προσδιορίστηκε σε 194/271 (71,6%) ασθενείς συνολικά. Λίγοι ασθενείς (13,7%) είχαν χαμηλή έκφραση CD33 (λιγότερο από το 30% των βλαστών).

Η μελέτη πέτυχε τον κύριο στόχο της να καταδείξει ότι η προσθήκη MYLOTARG σε κλασματοποιημένες δόσεις (3 mg/m² × 3 δόσεις) στην τυπική χημειοθεραπεία εφόδου για ασθενείς με *de novo* ΟΜΛ οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά και κλινικά σημαντική βελτίωση στην EFS. Η διάμεση EFS ήταν 17,3 μήνες (95% CI: 13,4, 30,0) στο σκέλος MYLOTARG έναντι 9,5 μηνών (95% CI: 8,1, 12,0) στο σκέλος DA μόνο, λόγος κινδύνου (hazard ratio, HR) 0,562 (95% CI: 0,415, 0,762), αμφίπλευρη δοκιμασία p = 0,0002 με δοκιμασία log-rank. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη ALFA-0701 συνοψίζονται στον Πίνακα 8 και το γράφημα Kaplan-Meier για την EFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

Πίνακας 8. Δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη ALFA-0701 (πληθυσμός mITT)

	MYLOTARG + Δαουνορουβικίνη + Κυταραβίνη	Δαουνορουβικίνη + Κυταραβίνη
Ελεύθερη συμβάντων επιβίωση (από τον Ερευνητή)	N = 135	N = 136
Αριθμός συμβάντων, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Διάμεση EFS σε μήνες [95% CI] ^α	17,3 [13,4, 30,0]	9,5 [8,1, 12,0]
Πιθανότητα EFS στα 2 έτη [95% CI] ^β	42,1 [32,9, 51,0]	18,2 [11,1, 26,7]
Πιθανότητα EFS στα 3 έτη [95% CI] ^β	39,8 [30,2, 49,3]	13,6 [5,8, 24,8]
Λόγος κινδύνου [95% CI] ^γ	0,562 [0,415, 0,762]	
τιμή p ^δ	0,0002	
Ελεύθερη υποτροπής επιβίωση (από τον Ερευνητή)	N = 110	N = 100
Αριθμός συμβάντων, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Διάμεση RFS σε μήνες [95% CI] ^α	28,0 [16,3,NE]	11,4 [10,0, 14,4]
Λόγος κινδύνου [95% CI] ^γ	0,526 [0,362,0,764]	
τιμή p ^δ	0,0006	
Συνολική επιβίωση	N = 135	N = 136
Αριθμός θανάτων, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Διάμεση OS σε μήνες [95% CI] ^α	27,5 [21,4, 45,6]	21,8 [15,5, 27,4]
Λόγος κινδύνου [95% CI] ^γ	0,807 [0,596, 1,093]	
τιμή p ^δ	0,1646	
Ποσοστό ανταπόκρισης (από τον Ερευνητή)	N = 135	N = 136
Συνολική ανταπόκρισης % [95% CI] ^ε	81,5 [73,89, 87,64]	73,5 [65,28, 80,72]
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Λόγος κινδύνου [95% CI] ^{στ}	7,95 [-3,79, 19,85]	
τιμή p ^ζ	0,1457	

Βάσει του κύριου ορισμού της EFS: οι ημερομηνίες των συμβάντων (αποτυχία επαγωγής, υποτροπή ή θάνατος) καθορίζονταν βάσει της αξιολόγησης του ερευνητή.

Στον πληθυσμό mITT συγκαταλέγονταν όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, εκτός εάν απέσυραν τη συγκατάθεσή τους πριν από την έναρξη της θεραπείας, και αναλύθηκαν σύμφωνα με το αρχικό σκέλος τυχαιοποίησης.

Συντμήσεις: CR = πλήρης ύφεση, CRp = πλήρης ύφεση με ατελή ανάκαμψη του αριθμού των αιμοπεταλίων, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, EFS = ελεύθερη συμβάντων επιβίωση, mITT = τροποποιημένος με πρόθεση για θεραπεία, n = αριθμός, N = αριθμός, NE = δεν μπορεί να εκτιμηθεί, OS = συνολική επιβίωση, RFS = ελεύθερη υποτροπής επιβίωση.

^α. Η διάμεση τιμή εκτιμήθηκε με τη μέθοδο Kaplan-Meier, το CI βασίστηκε στη μέθοδο Brookmeyer-Crowley με μετασχηματισμό log-log.

^β. Εκτιμώμενη από την καμπύλη Kaplan-Meier. Η πιθανότητα (%) υπολογίστηκε με τη μέθοδο γινομένου ορίου. Το CI υπολογίστηκε με μετασχηματισμό log-log της πιθανότητας επιβίωσης, χρησιμοποιώντας μια κανονική προσέγγιση και τον τύπο Greenwood.

^γ. Βάσει του μοντέλου αναλογικών κινδύνων Cox έναντι δαουνορουβικίνης + κυταραβίνης.

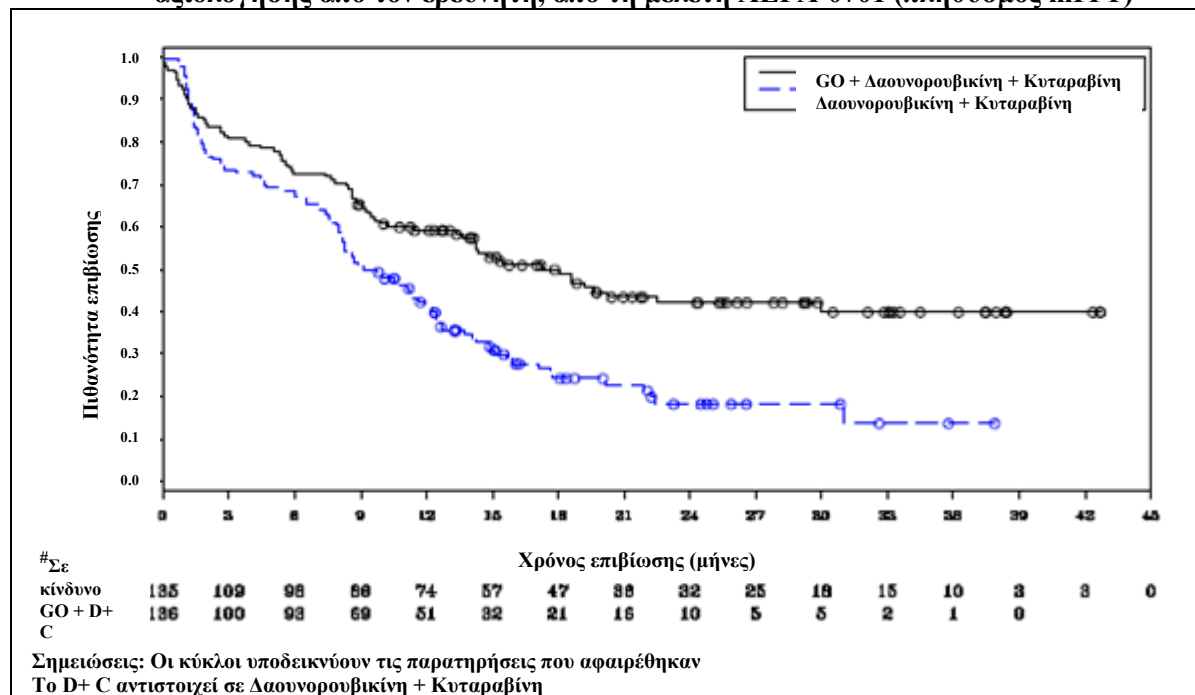
^δ. Αμφίπλευρη τιμή p από τη δοκιμασία log-rank.

^ε. Ως ανταπόκριση ορίζεται η CR+CRp.

^{στ}. Συνολική διαφορά στην ανταπόκριση. Το CI βασίστηκε στη μέθοδο Santner και Snell.

^ζ. Βασίστηκε στην ακριβή δοκιμασία κατά Fisher.

Εικόνα 1. Γράφημα Kaplan-Meier της ελεύθερης συμβάντων επιβίωσης, βάσει της αξιολόγησης από τον ερευνητή, από τη μελέτη ALFA-0701 (πληθυσμός mITT)



Συντμήσεις: C = κυταραβίνη, D = δαουνορουβικίνη, GO = γεμουζουμάμπη οζογαμικίνη, mITT = τροποποιημένος με πρόθεση για θεραπεία.

Χρήση σε OMA με κυτταρογενετική δυσμενούς κινδύνου

Σε αναλύσεις υποομάδων στη μελέτη ALFA-0701, η προσθήκη του MYLOTARG στην καθιερωμένη χημειοθεραπεία συνδυασμού δεν βελτίωσε την EFS στην υποομάδα ασθενών που είχαν κυτταρογενετική δυσμενούς κινδύνου (HR 1,11, 95% CI: 0,63, 1,95). Τα EFS και OS που αναλύθηκαν με βάση την κυτταρογενετική ταξινόμηση κινδύνου και την κυτταρογενετική /μοριακή ταξινόμηση κινδύνου παρουσιάζονται στον Πίνακα 9 και Πίνακα 10 παρακάτω.

Πίνακας 9. Ελεύθερη συμβάντων επιβίωση βάσει της αξιολόγησης του ερευνητή ανά ταξινόμηση κινδύνου OMA από τη μελέτη ALFA-0701 (Πληθυσμός mITT)

	MYLOTARG + δαουνορουβικίνη + κυταραβίνη	δαουνορουβικίνη + κυταραβίνη
Κυτταρογενετική (ευνοϊκού/ενδιάμεσου κινδύνου), N	94	95
Αριθμός συμβάντων, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Διάμεση EFS σε μήνες [95% CI] ^α	22,5 [15,5-NE]	11,6 [8,3-13,7]
Λόγος κινδύνου [95% CI] ^β	0,460 [0,313-0,676]	
τιμή p ^γ	< 0,0001	
Κυτταρογενετική (δυσμενούς κινδύνου), N	27	30
Αριθμός συμβάντων, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Διάμεση EFS σε μήνες [95% CI] ^α	4,5 [1,1-7,4]	2,8 [1,6-8,7]
Λόγος κινδύνου [95% CI] ^β	1,111 [0,633-1,949]	
τιμή p ^γ	0,7151	
ELN (ευνοϊκού/ενδιάμεσου κινδύνου), N	86	91
Αριθμός συμβάντων, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Διάμεση EFS σε μήνες [95% CI] ^α	22,5 [15,5-NE]	12,2 [8,5-14,3]
Λόγος κινδύνου [95% CI] ^β	0,485 [0,325-0,724]	
τιμή p ^γ	0,0003	

	MYLOTARG + δαουνορουβικίνη + κυταραβίνη	δαουνορουβικίνη + κυταραβίνη
ELN (πτώχου/ανεπιθύμητου κινδύνου), N	37	36
Αριθμός συμβάντων, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Διάμεση EFS σε μήνες [95% CI] ^α	7,4 [3,7-14,3]	4,0 [1,7-8,6]
Λόγος κινδύνου [95% CI] ^β	0,720 [0,430-1,205]	
τιμή p ^γ	0,2091	

Η μελέτη ALFA-0701 δε σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει προοπτικά το όφελος του MYLOTARG σε υποομάδες, οι αναλύσεις παρουσιάζονται για περιγραφικούς μόνο σκοπούς.

Βάσει του κύριου ορισμού της EFS: οι ημερομηνίες των συμβάντων (αποτυχία επαγωγής, υποτροπή ή θάνατος) καθορίζονταν βάσει της αξιολόγησης του ερευνητή.

Στον πληθυσμό mITT συγκαταλέγονταν όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, εκτός εάν απέσυραν τη συγκατάθεσή τους πριν από την έναρξη της θεραπείας, και αναλύθηκαν σύμφωνα με το αρχικό σκέλος τυχαιοποίησης.

Συντμήσεις: OMA=οξεία μυελογενής λευχαιμία, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, EFS=ελεύθερη συμβάντων επιβίωση, ELN= Ευρωπαϊκό Δίκτυο LeukaemiaNet, mITT= τροποποιημένος με πρόθεση για θεραπεία, n=αριθμός, N=αριθμός, NE= δεν μπορεί να εκτιμηθεί.

α. Η διάμεση τιμή εκτιμήθηκε με τη μέθοδο Kaplan-Meier, το CI βασίστηκε στη μέθοδο Brookmeyer-Crowley με μετασχηματισμό log-log.

β. Βάσει του Μοντέλου Αναλογικών Κινδύνων Cox Έναντι δαουνορουβικίνης + κυταραβίνης.

γ. Αμφίπλευρη τιμή p από τη δοκιμασία log-rank.

Πίνακας 10. Συνολική επιβίωση βάσει OMA ταξινομήσεων κινδύνου από τη μελέτη ALFA-0701 (Πληθυσμός mITT)

	MYLOTARG + δαουνορουβικίνη + κυταραβίνη	δαουνορουβικίνη + κυταραβίνη
Κυτταρογενετική (ευνοϊκού/ενδιάμεσου κινδύνου), N	94	95
Αριθμός θανάτων, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
Διάμεση OS σε μήνες [95% CI] ^α	38,6 [24,4, NE]	26,0 [18,9, 39,7]
Λόγος κινδύνου [95% CI] ^β	0,747 [0,511,1,091]	
Τιμή p ^γ	0,1288	
Κυτταρογενετική (δυσμενούς κινδύνου), N	27	30
Αριθμός θανάτων, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
Διάμεση OS σε μήνες [95% CI] ^α	12,0 [4,2, 14,2]	13,5 [9,4, 27,3]
Λόγος Κινδύνου [95% CI] ^β	1,553 [0,878, 2,748]	
Τιμή p ^γ	0,1267	
ELN (ευνοϊκού/ενδιάμεσου κινδύνου), N	86	91
Αριθμός θανάτων, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
Διάμεση OS σε μήνες [95% CI] ^α	45,6 [25,5, NE]	26,9 [19,3,46,5]
Λόγος κινδύνου [95% CI] ^β	0,730 [0,489, 1,089]	
Τιμή p ^γ	0,1216	
ELN (πτώχου/ανεπιθύμητου κινδύνου), N	37	36
Αριθμός θανάτων, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
Διάμεση OS σε μήνες [95% CI] ^α	13,2 [7,0, 18,5]	13,5 [10,8, 19,8]
Λόγος κινδύνου [95% CI] ^β	1,124 [0,677, 1,867]	
Τιμή p ^γ	0,6487	

Η μελέτη ALFA-0701 δε σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει προοπτικά το όφελος του MYLOTARG σε υποομάδες, οι αναλύσεις παρουσιάζονται για περιγραφικούς μόνο σκοπούς.

Στον πληθυσμό mITT συγκαταλέγονταν όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, εκτός εάν απέσυραν τη συγκατάθεσή τους πριν από την έναρξη της θεραπείας, και αναλύθηκαν σύμφωνα με το αρχικό σκέλος τυχαιοποίησης.

Συντμήσεις: OMA=οξεία μυελογενής λευχαιμία, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, Ευρωπαϊκό Δίκτυο LeukaemiaNet, mITT= τροποποιημένος με πρόθεση θεραπείας, n=αριθμός, N=αριθμός, NE= δεν μπορεί να εκτιμηθεί, OS=Συνολική Επιβίωση

α. Η διάμεση τιμή εκτιμήθηκε με τη μέθοδο Kaplan-Meier, το CI βασίστηκε στη μέθοδο Brookmeyer-Crowley με μετασχηματισμό log-log.

β. Βάσει του Μοντέλου Αναλογικών Κινδύνων Cox Έναντι δαουνορουβικίνης + κυταραβίνης.

γ. Αμφίπλευρη τιμή p από τη δοκιμασία log-rank.

Παιδιατρικός πληθυσμός

ΟΜΛ για την οποία δεν έχει ληφθεί προηγούμενη θεραπεία

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη (COG AAML0531) που αξιολόγησε την κλασική χημειοθεραπεία μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με το MYLOTARG σε 1.063 νεοδιαγνωσθέντα παιδιά με ΟΜΛ (93,7% των ασθενών < 18 ετών) και νεαρούς ενήλικες (6,3% των ασθενών), η μέση ηλικία ήταν 8,9 έτη (εύρος: 0-29 έτη), οι ασθενείς με *de novo* ΟΜΛ καταναμήθηκαν τυχαία είτε στην κλασική χημειοθεραπεία 5 κύκλων μόνο είτε στην ίδια χημειοθεραπεία μαζί με 2 δόσεις MYLOTARG (3 mg/m²/δόση) χορηγούμενες μία φορά στον Κύκλο εφόδου 1 και μία φορά στον Κύκλο εντατικοποίησης 2. Η μελέτη κατέδειξε ότι η προσθήκη MYLOTARG στην εντατική χημειοθεραπεία βελτίωσε την EFS (3 έτη: 50,6% έναντι 44,0%, HR 0,838, 95% CI: 0,706, 0,995, p = 0,0431) σε *de novo* ΟΜΛ λόγω του μειωμένου κινδύνου υποτροπής, με τάση προς μεγαλύτερη OS στο σκέλος MYLOTARG, η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική (3 έτη: 72,4% έναντι 67,6%, HR 0,904, 95% CI: 0,721, 1,133, p = 0,3799). Ωστόσο, διαπιστώθηκε επίσης ότι παρατηρήθηκε αυξημένη τοξικότητα (τοξική θνησιμότητα μετά την ύφεση) σε ασθενείς με χαμηλού κινδύνου ΟΜΛ, η οποία αποδόθηκε στην παρατεταμένη ουδετεροπενία που εμφανίστηκε μετά τη λήψη γεμουζουμάμπης οζογαμικίνης κατά τη διάρκεια του Κύκλου εντατικοποίησης 2 (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Συνολικά, 29 (5,5%) ασθενείς στο σκέλος του MYLOTARG και 15 (2,8%) ασθενείς στο συγκριτικό σκέλος απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της ύφεσης. Συνεπώς, η βέλτιστη δόση γεμουζουμάμπης οζογαμικίνης για παιδιατρικούς ασθενείς δεν καθιερώθηκε (βλ. παράγραφο 4.2).

Υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ

Πραγματοποιήθηκε συστηματικός βιβλιογραφικός έλεγχος των μελετών για την αξιολόγηση του MYLOTARG σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ, που περιλάμβανε 454 ασθενείς που λάμβαναν MYLOTARG είτε ως μονοθεραπεία (άπαξ ή κλασματοποιημένη δοσολογία) είτε ως θεραπεία συνδυασμού από 16 δημοσιευμένες εργασίες και τη μελέτη διευρυμένης πρόσβασης των Η.Π.Α. (βλ. παράγραφο 4.8). Το διάμεσο μέγεθος δείγματος των μελετών ήταν 15 ασθενείς, με εύρος 5-105 ασθενείς. Οι συνολικές ελάχιστες και μέγιστες ηλικίες κυμαίνονται από τα 0 έτη έως τα 22,3 έτη, με συνολική διάμεση ηλικία 8,7 έτη κατά τον χρόνο της θεραπείας.

Οι περισσότερες μελέτες διενεργήθηκαν στο πλαίσιο παρηγορητικής χορήγησης (70,6%). Το MYLOTARG χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία σε ποσοστό 47,1%, μέρος συνδυασμού σε 23,5%, και στα δύο σχήματα σε 29,4% των μελετών. Η συνολική δοσολογία του MYLOTARG κυμαινόταν από 1,8 mg/m² έως 9 mg/m². Όταν το MYLOTARG χορηγήθηκε ως θεραπεία συνδυασμού, χρησιμοποιήθηκε σχήμα με βάση την κυταραβίνη σε 8 από τις 9 μελέτες. Στο 23,5% των μελετών, η πλειονότητα των ασθενών έλαβε κλασματοποιημένες (3 mg/m² τις Ημέρες 1, 4, 7) δόσεις του MYLOTARG, ενώ στο 35,3% των μελετών χορηγήθηκαν δόσεις υψηλότερες από 3 mg/m². Το MYLOTARG χορηγήθηκε ως θεραπεία εφόδου στις περισσότερες μελέτες (82,4%).

Με τη μονοθεραπεία με το MYLOTARG, το ποσοστό ανταπόκρισης (CR/CRp/Cri, σταθμισμένος μέσος όρος σε όλες τις μελέτες) ήταν 33,3% με κλασματοποιημένη δοσολογία (1 μελέτη) και 24,3% με μη κλασματοποιημένη δοσολογία (9 μελέτες). Στο σχήμα συνδυασμού, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 49,0% με μη κλασματοποιημένο MYLOTARG (3 μελέτες) και 38,8% με κλασματοποιημένο MYLOTARG (2 μελέτες).

Από τη βιβλιογραφία λήφθηκαν πληροφορίες ασφαλείας σχετικά με τη μυελοκαταστολή, τις λοιμώξεις, τη VOD συνολικά και τη VOD μετά τη HSCT και τον θάνατο, τα οποία αποτελούν γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του MYLOTARG (βλ. παράγραφο 4.8 και Πίνακα 7).

Στους περιορισμούς αυτής της ανάλυσης περιλαμβάνεται το μικρό μέγεθος δείγματος ορισμένων μελετών, η ετερογένεια των μελετών και η έλλειψη δεδομένων ελέγχου σε αυτό το σχήμα.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση του MYLOTARG στο διορθωμένο διάστημα QT αξιολογήθηκε στη μελέτη μονοθεραπείας B1761031, σε 50 ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική CD33 θετική ΟΜΛ. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, η μεγαλύτερη μέση μεταβολή του διαστήματος QTcF από την αρχική τιμή ήταν 5,10 msec (90% CI: 2,15, 8,06 msec). Δεν υπήρξαν καθόλου ασθενείς με μέγιστη αύξηση QTcF από την αρχική τιμή > 60 msec και κανένας ασθενής δεν είχε QTcF > 480 msec. Ένα (1) συμβάν κολπικής μαρμαρυγής (Βαθμού 3) και ένα υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας (Βαθμού 3) εμφανίστηκαν στον ίδιο ασθενή. Δεν αναφέρθηκαν καθόλου ανεπιθύμητα συμβάντα καρδιακής αγωγής Βαθμού 4 ή Βαθμού 5.

Με βάση την ανάλυση συγκέντρωσης-διαστήματος QTc, η αναμενόμενη διάμεση μεταβολή του QTcF από την αρχική τιμή για το ολικό αντίσωμα hP67.6 ήταν 0,842 msec (95% CI: -1,93, 3,51 msec) σε μέση παρατηρούμενη τιμή πλάσματος C_{max} . Για τη μη συζευγμένη καλιχεαμυκίνη, η αναμενόμενη διάμεση μεταβολή του QTcF από την αρχική τιμή ήταν 0,602 msec (95% CI: -2,17, 2,72 msec) σε κατά προσέγγιση παρατηρούμενη τιμή πλάσματος C_{max} μετά από χορήγηση στο συνιστώμενο σχήμα δοσολογίας του MYLOTARG.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη είναι μια συζευγμένη ένωση αντισώματος-φαρμάκου (antibody-drug conjugate, ADC) που συντίθεται από μονοκλωνικό αντίσωμα που στρέφεται κατά του CD33 (hP67.6) το οποίο συνδέεται με ομοιοπολικό δεσμό με τον κυτταροτοξικό παράγοντα N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνη. Η φαρμακοκινητική (PK) της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης περιγράφεται από τη μέτρηση των PK χαρακτηριστικών του αντισώματος (hP67.6), καθώς επίσης και από τα συζευγμένα και τα μη συζευγμένα παράγωγα καλιχεαμυκίνης.

Κλινικά PK δεδομένα συλλέχθηκαν μετά από ένα σχήμα δοσολογίας μονοθεραπείας (3 mg/m² έως ένα φιαλίδιο 5 mg τις Ημέρες 1, 4, 7) του MYLOTARG. Οι τιμές έκθεσης όπως μετρώνται με τη γεωμετρική μέση τιμή AUC₃₃₆ και C_{max} έπειτα από πολλαπλές δόσεις για τη συζευγμένη καλιχεαμυκίνη και το ολικό αντίσωμα hP67.6 ήταν 461.500 pg·hr/ml και 11.740 pg/ml και 26.820 ng·hr/ml και 585,6 ng/ml, αντίστοιχα. Τα PK δεδομένα για τη μη συζευγμένη καλιχεαμυκίνη δεν παρουσιάζονται λόγω ζητημάτων αστάθειας στο πλάσμα.

Κατανομή

In vitro, η δέσμευση του διμεθυλδραζιδίου της N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνης σε πρωτεΐνες πλάσματος ανθρώπου είναι περίπου 97%. *In vitro*, το διμεθυλδραζίδιο της N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνης είναι υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Σε ασθενείς, ο συνολικός όγκος κατανομής του αντισώματος hP67.6 (άθροισμα του V1 [13,0 l] και του V2 [6,91 l]) διαπιστώθηκε ότι ήταν περίπου 20 l.

Βιομετασχηματισμός

Η κύρια μεταβολική οδός της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης αναμένεται να είναι η υδρολυτική απελευθέρωση του διμεθυλδραζιδίου της N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνης. *In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι το διμεθυλδραζίδιο N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνης μεταβολίζεται εκτενώς, κυρίως μέσω μη ενζυμικής αναγωγής της δισουλφιδικής ομάδας. Η δραστηριότητα (κυτταροτοξικότητα) των παραγόμενων μεταβολιτών αναμένεται να είναι σημαντικά μειωμένη.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη

In vitro, το διμεθυλδραζίδιο της N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνης μεταβολίζεται κυρίως μέσω μη ενζυμικής αναγωγής. Συνεπώς, η συγχορήγηση της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης με αναστολείς ή επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) ή των ενζύμων μεταβολισμού φαρμάκων ουριδινό-

διφωσφορικών γλυκουρονοσυλτρανσφερασών (uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT) δεν είναι πιθανό να μεταβάλλει την έκθεση στο διμεθυλυδραζίδιο της N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνης.

Βάσει των αναλύσεων πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής (PK), ο συνδυασμός της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης με υδροξουρία, DNR, και AraC δεν προβλέπεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αλλαγές στη PK του hP67.6 ή στη μη συζευγμένη καλιχεαμυκίνη.

Επίδραση της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Επίδραση στα υποστρώματα CYP

In vitro, το διμεθυλυδραζίδιο της N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνης και η γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη είχαν χαμηλή πιθανότητα αναστολής των δραστηριοτήτων των CYP1A2, CYP2A6 (δοκιμάστηκαν μόνο με χρήση γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4/5, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. *In vitro*, το διμεθυλυδραζίδιο της N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνης είχε χαμηλή πιθανότητα επαγωγής των δραστηριοτήτων των CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Επίδραση στα υποστρώματα UGT

In vitro, το διμεθυλυδραζίδιο της N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνης είχε χαμηλή πιθανότητα αναστολής των δραστηριοτήτων των UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 και UGT2B7, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Επίδραση στα υποστρώματα των μεταφορέων φαρμάκων

In vitro, το διμεθυλυδραζίδιο της N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνης είχε χαμηλή πιθανότητα αναστολής των δραστηριοτήτων των P-gp, της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP), της αντλίας εξόδου χολικών αλάτων (BSEP), της σχετιζόμενης με την αντίσταση σε πολλά φάρμακα πρωτεΐνης MRP2, της πρωτεΐνης πολυφαρμακευτικής εξώθησης τοξινών MATE1 και MATE2K, των μεταφορέων οργανικών ανιόντων OAT1 και OAT3, του μεταφορέα οργανικών κατιόντων OCT1 και OCT2 και του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων OATP1B1 και OATP1B3, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Επίδραση στη συγχρόνηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων

Βάσει των αναλύσεων πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής (PK), ο συνδυασμός της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης με DNR και AraC δεν προβλέπεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αλλαγές στη PK αυτών των παραγόντων.

Αποβολή

Η PK της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης ήταν καλώς χαρακτηρισμένη από ένα μοντέλο 2 μερών, με γραμμικό και χρονο-εξαρτώμενο μέρος αποβολής. Σε 50 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ μετά από ένα σχήμα δοσολογίας μονοθεραπείας (3 mg/m² έως ένα φιαλίδιο 5 mg τις Ημέρες 1, 4, 7) του MYLOTARG, η αποβολή του ολικού αντισώματος hP67.6 ήταν 0,288 l/h και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής (t_{1/2}) εκτιμήθηκε ότι ήταν 96,6 h.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ατόμων ή ασθενών

Ηλικία, φυλή και φύλο

Βάσει μιας ανάλυσης πληθυσμιακής PK, η ηλικία, η φυλή και το φύλο δεν επηρέασαν σημαντικά τη διάθεση της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες PK της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Βάσει των αναλύσεων πληθυσμιακής PK, η κάθαρση της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης (αντίσωμα hP67.6 και μη συζευγμένη καλιχεαμυκίνη) δεν αναμένεται να επηρεαστεί από την κατάσταση ήπιας ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως ορίζεται από την Ομάδα Εργασίας Δυσλειτουργίας Οργάνων του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, NCI ODWG). Η ανάλυση συμπεριέλαβε 405 ασθενείς στις παρακάτω κατηγορίες κατάστασης δυσλειτουργίας NCI ODWG: ήπια (B1, n = 58 και B2, n = 19), μέτρια (C, n = 6) και φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n = 322) (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες PK της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Βάσει μιας ανάλυσης πληθυσμιακής PK σε 406 ασθενείς, η κάθαρση της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CL_{cr}] 60-89 ml/min, n = 149) ή με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} 30-59 ml/min, n = 47) ήταν παρόμοια με αυτή ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min, n = 209). Η PK της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα αποτελέσματα της μοντελοποίησης πληθυσμού κατέδειξαν ότι η PK συμπεριφορά της γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης (αντίσωμα hP67.6 και μη συζευγμένη καλιχεαμυκίνη) είναι παρόμοια μεταξύ ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με ΟΜΛ, που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα των 9 mg/m².

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Οι κύριες τοξικότητες παρουσιάστηκαν στο ήπαρ, τον μυελό των οστών και στα λεμφοειδή όργανα, στις αιματολογικές παραμέτρους (μειωμένη μάζα RBC και αριθμοί WBC, κυρίως λεμφοκύτταρα), στον νεφρό, στον οφθαλμό και στα όργανα αναπαραγωγής άρρενος και θήλεος. Οι επιδράσεις στο ήπαρ, τους νεφρούς και τα αρσενικά όργανα αναπαραγωγής σε αρουραίους και σε λεμφοειδείς ιστούς σε πιθήκους (περίπου 18 φορές για τους αρουραίους και 36 φορές για τους πιθήκους, την ανθρώπινη κλινική έκθεση μετά την τρίτη δόση για τον άνθρωπο των 3 mg/m² βάσει AUC_{168}) δεν ήταν αναστρέψιμες. Οι επιδράσεις στα θηλυκά όργανα αναπαραγωγής και στον οφθαλμό σε πιθήκους ήταν αρνητικές στη μελέτη 12 εβδομάδων (περίπου 193 και 322 φορές, αντίστοιχα, την ανθρώπινη κλινική έκθεση μετά την τρίτη δόση για τον άνθρωπο των 3 mg/m² βάσει AUC_{168}). Η σημασία των μη αναστρέψιμων ευρημάτων στα ζώα είναι ανεξ ακρίβωτη στον άνθρωπο. Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στο νευρικό σύστημα σε ζώα μετά τη χορήγηση MYLOTARG. Αλλαγές στο νευρικό σύστημα αναγνωρίστηκαν σε αρουραίους με άλλες συζευγμένες ενώσεις αντισώματος-καλιχεαμυκίνης.

Γονοτοξικότητα

Η γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη διαπιστώθηκε ότι είναι κλαστογόνος. Αυτό συμφωνεί με τη γνωστή επαγωγή θραύσεων του DNA από την καλιχεαμυκίνη και τα άλλα αντικαρκινικά αντιβιοτικά ενεδίνης (enediynes). Το διμεθυλυδραζίδιο της N-ακετυλ γαμμα καλιχεαμυκίνης (η απελευθερωμένη κυτταροτοξίνη) διαπιστώθηκε ότι είναι μεταλλαξιογόνος και κλαστογόνος.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες καρκινογένεσης με την γεμτουζουμάμπη οξογαμικίνη. Σε μελέτες τοξικότητας, οι αρουραίοι ανέπτυξαν προνεοπλασματικές βλάβες (ελάχιστη έως μικρή υπερπλασία των ωοειδών κυττάρων) στο ήπαρ περίπου 54 φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση μετά την τρίτη δόση για τον άνθρωπο των 3 mg/m² βάσει AUC₁₆₈. Δεν παρατηρήθηκαν προνεοπλασματικές ή νεοπλασματικές βλάβες σε πιθήκους έως και περίπου 115 φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση μετά την τρίτη δόση για τον άνθρωπο των 3 mg/m² βάσει AUC₁₆₈. Η σημασία των ευρημάτων αυτών στα ζώα είναι ανεξακριβωτή στον άνθρωπο.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μια μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς αρουραίους, παρατηρήθηκαν ελαφρά χαμηλότεροι αριθμοί ωχρών σωματίων και αυξημένη εμβρυική θνησιμότητα παρουσία τοξικότητας για τη μητέρα (περίπου 9,7 φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση μετά την τρίτη δόση για τον άνθρωπο των 3 mg/m² βάσει AUC₁₆₈). Παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα όργανα αναπαραγωγής σε θηλυκούς πιθήκους στη μελέτη 12 εβδομάδων (ατροφία των ωοθηκών, των σαλίγγων, της μήτρας, και τραχήλου της μήτρας, περίπου 193 φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση μετά την τρίτη δόση για τον άνθρωπο των 3 mg/m²).

Σε μια μελέτη γονιμότητας σε αρρενες, οι επιδράσεις στην αναπαραγωγή των αρρένων συμπεριελάμβαναν χαμηλότερους αριθμούς σπερματογονίων και σπερματοκυττάρων, μειώσεις στις σπερματίδες των όρχεων και στο σπέρμα της επιδιδυμίδας, δημιουργία κενотоπιών στον πυρήνα των σπερματίδων και/ή εμφάνιση γιγαντοκυττάρων. Στα πρόσθετα ευρήματα συμπεριλήφθηκαν οι επιδράσεις στους όρχεις, στις επιδιδυμίδες και στο μαζικό αδέν, καθώς επίσης και στη γονιμότητα. Όταν οι αρρενες αρουραίοι ζευγαρώθηκαν και πάλι μετά από μια περίοδο 9 εβδομάδων χωρίς λήψη δόσης, οι επιδράσεις στο σπέρμα και στη γονιμότητα ήταν χειρότερες, αλλά υπήρξε εν μέρει επάνοδος του χαμηλού αριθμού των σπερματογονίων και των σπερματοκυττάρων στους όρχεις. Οι επιδράσεις στα όργανα αναπαραγωγής σε αρρενες αρουραίους ήταν εν μέρει αναστρέψιμες ή μη αναστρέψιμες (βλ. παράγραφο 4.6). Οι επιδράσεις αναπαραγωγής σε αρρενες πιθήκους (όρχεις, επιδιδυμίδες, σπερματικά κυστίδια) παρατηρήθηκαν περίπου σε 66 φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση μετά την τρίτη δόση για τον άνθρωπο των 3 mg/m².

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής τοξικότητας, παρατηρήθηκε χαμηλότερο σωματικό βάρος, υψηλότερη επίπτωση κυματοειδών πλευρών και χαμηλότερη επίπτωση οστεοποίησης του σκελετού των εμβρύων. Στην αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα και στις μορφολογικές ανωμαλίες του εμβρύου συμπεριλαμβάνονταν οι διαμαρτίες των δακτύλων, η απουσία αορτικού τόξου, οι ανωμαλίες στα μακρά οστά των πρόσθιων ποδιών, η παραμόρφωση της ωμοπλάτης, η απουσία σπονδυλικού κέντρου και σύντηξη στέρνου. Παρατηρήθηκε επίσης αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα παρουσία τοξικότητας για τη μητέρα. Η χαμηλότερη δόση με εμβρυϊκές επιδράσεις συσχετίστηκε με 9,7 φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση μετά την τρίτη δόση για τον άνθρωπο των 3 mg/m², βάσει AUC₁₆₈(βλ. παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δεξτράνη 40
Σακχαρόζη
Νάτριο χλωριούχο
Νάτριο φωσφορικό δισόξινο, μονοϋδρικό
Δινάτριο φωσφορικό μονόξινο, άνυδρο

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

5 χρόνια

Ανασυσταθέν και αραιωμένο διάλυμα

Προστατεύστε τα ανασυσταθέντα και αραιωμένα διαλύματα MYLOTARG από το φως. Τα διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα.

Εάν το προϊόν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμέσως:

- Μετά την ανασύσταση, το αρχικό φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί για έως και 16 ώρες σε ψυγείο (2°C–8°C) ή για έως και 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C).
- Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί για έως και 18 ώρες σε ψυγείο (2°C–8°C) και έως και 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C). Ο επιτρεπόμενος χρόνος παραμονής σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C) περιλαμβάνει τον χρόνο που απαιτείται για την προετοιμασία του αραιωμένου διαλύματος, την εξισορρόπηση, εάν απαιτείται, και τη χορήγηση στον ασθενή. Ο μέγιστος χρόνος από την προετοιμασία του αραιωμένου διαλύματος μέχρι τη χορήγηση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1, φαιοκίτρινου χρώματος, με ελαστικό πώμα εισχώρησης βουτυλίου και πτυχωτή σφράγιση με αποσπώμενο πώμα που περιέχει 5 mg γεμτουζουμάμπης οζογαμικής. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Να χρησιμοποιείτε την κατάλληλη άσηπτη τεχνική για τις διαδικασίες ανασύστασης και αραιώσης. Το MYLOTARG είναι ευαίσθητο στο φως και θα πρέπει να προστατεύεται από την υπερϊώδη ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της ανασύστασης, της αραιώσης και της χορήγησης.

Ανασύσταση

- Υπολογίστε τη δόση (mg) MYLOTARG που απαιτείται.
- Πριν από την ανασύσταση, αφήστε το φιαλίδιο να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C) για περίπου 5 λεπτά. Προχωρήστε στην ανασύσταση καθενός φιαλιδίου των 5 mg με 5 ml ύδατος για ενέσιμα, για να παραλάβετε ένα διάλυμα μίας χρήσης με 1 mg/ml γεμτουζουμάμπης οζογαμικής.
- Αναμίξτε το περιεχόμενο του φιαλιδίου με ήπιες περιστροφικές κινήσεις για να διευκολύνετε τη διάλυση. Μην ανακινείτε.

- Επιθεωρήστε το ανασυσταθέν διάλυμα για σωματίδια και αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να περιλαμβάνει μικρά λευκά έως υπόλευκα, αδιαφανή έως ημιδιαφανή και άμορφα έως ινόμορφα σωματίδια.
- Το MYLOTARG δεν περιέχει βακτηριοστατικά συντηρητικά.
- Εάν το ανασυσταθέν διάλυμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να φυλαχθεί στο αρχικό φιαλίδιο για έως και 16 ώρες σε ψυγείο (2°C–8°C) ή έως και 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C). Να προστατεύεται από το φως και να μην καταψύχεται.

Αραίωση

- Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος που απαιτείται για να επιτευχθεί η κατάλληλη δόση, σύμφωνα με το εμβαδόν επιφάνειας σώματος του ασθενούς. Αναρροφήστε αυτή την ποσότητα από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας μια σύριγγα. Τα φιαλίδια MYLOTARG περιέχουν 5 mg του φαρμακευτικού προϊόντος χωρίς υπερπλήρωση. Όταν ανασυσταθεί σε συγκέντρωση 1 mg/ml σύμφωνα με τις οδηγίες, το εξαγώγιμο περιεχόμενο του φιαλιδίου είναι 4,5 mg (4,5 ml). Να προστατεύεται από το φως. Απορρίψτε οποιαδήποτε ποσότητα αχρησιμοποίητου ανασυσταθέντος διαλύματος έχει απομείνει στο φιαλίδιο.
- Οι δόσεις πρέπει να αναμιγνύονται σε συγκέντρωση μεταξύ 0,075 mg/ml και 0,234 mg/ml, σύμφωνα με τις ακόλουθες οδηγίες:
 - Δόσεις μικρότερες από 3,9 mg, πρέπει να προετοιμάζονται για χορήγηση με σύριγγα. Προσθέστε το ανασυσταθέν διάλυμα MYLOTARG σε σύριγγα με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), σε τελική συγκέντρωση μεταξύ 0,075 mg/ml έως 0,234 mg/ml. Να προστατεύεται από το φως.
 - Δόσεις υψηλότερες από ή ίσες με 3,9 mg, να αραιώνονται σε σύριγγα ή σε ένα σάκο ενδοφλέβιας χορήγησης μέσα σε κατάλληλο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ώστε να διασφαλιστεί τελική συγκέντρωση μεταξύ 0,075 mg/ml και 0,234 mg/ml. Να προστατεύεται από το φως.
- Αναστρέψτε με ήπιες κινήσεις τον περιέκτη έγχυσης για να αναμειχθεί το αραιωμένο διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Μετά την αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το διάλυμα MYLOTARG θα πρέπει να εγχύεται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί για έως και 18 ώρες σε ψυγείο (2°C–8°C) και για έως και 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C). Ο επιτρεπόμενος χρόνος παραμονής σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C) περιλαμβάνει τον χρόνο που απαιτείται για την προετοιμασία του αραιωμένου διαλύματος, την εξισορρόπηση, εάν απαιτείται, και τη χορήγηση στον ασθενή. Ο μέγιστος χρόνος από την προετοιμασία του αραιωμένου διαλύματος μέχρι τη χορήγηση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες. Να προστατεύεται από το φως και να μην καταψύχεται.
- Συνιστάται ο περιέκτης έγχυσης να είναι κατασκευασμένος από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με DEHP, οξικό αιθυλενοβινύλιο (EVA) ή πολυολεφίνη (πολυπροπυλένιο και/ή πολυαιθυλένιο).

Χορήγηση

- Απαιτείται διήθηση του αραιωμένου διαλύματος. Πρέπει να χρησιμοποιείται εντός της γραμμής φίλτρο χαμηλής πρόσδεσης πρωτεϊνών 0,2 μικρομέτρων από πολυαιθεροσουλφόνη (polyethersulphone, PES) για την έγχυση του MYLOTARG.
- Οι δόσεις που χορηγούνται με σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιούν γραμμές έγχυσης μικρής διαμέτρου (μικρού διαμετρήματος), με εντός της γραμμής φίλτρο χαμηλής πρόσδεσης πρωτεϊνών 0,2 μικρομέτρων από πολυαιθεροσουλφόνη (PES).
- Κατά τη διάρκεια της έγχυσης, ο ενδοφλέβιος σάκος ή οι σύριγγες πρέπει να προστατεύονται από το φως με χρήση καλύμματος αποκλεισμού φωτός (συμπεριλαμβανομένου υπεριώδους φωτός). Η γραμμή έγχυσης δεν χρειάζεται να προστατεύεται από το φως.
- Εγχύστε το αραιωμένο διάλυμα για 2 ώρες. Η έγχυση πρέπει να ολοκληρωθεί πριν από το τέλος του επιτρεπόμενου χρόνου φύλαξης των 6 ωρών του αραιωμένου διαλύματος σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C).
- Συνιστώνται γραμμές έγχυσης που να είναι κατασκευασμένες από PVC (που να περιέχει DEHP ή

να μην περιέχει DEHP), πολυουρεθάνη ή πολυαιθυλένιο.

Μην αναμειγνύετε και μη χορηγείτε το MYLOTARG μαζί με ή ως έγχυση μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Βλέπε επίσης παράγραφο 6.3 για πληροφορίες αραίωσης, φύλαξης και έγχυσης.

Απόρριψη

Πρέπει να χρησιμοποιούνται διαδικασίες απόρριψης τοξικών αποβλήτων που συνιστώνται για αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1277/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Απριλίου 2018
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Βέλγιο

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MYLOTARG 5 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 5 mg γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης.
Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg/ml γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: δεξτράνη 40, σακχαρόζη, νάτριο χλωριούχο, νάτριο φωσφορικό δισόξινο, μονοϋδρικό,
δινάτριο φωσφορικό μονόξινο, άνυδρο.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1277/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

MYLOTARG 5 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη
Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από ανασύσταση και αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

MYLOTARG 5 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το MYLOTARG και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το MYLOTARG
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το MYLOTARG
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το MYLOTARG
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το MYLOTARG και ποια είναι η χρήση του

Το MYLOTARG περιέχει τη δραστική ουσία γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη, ένα αντικαρκινικό φάρμακο το οποίο δημιουργείται από ένα μονοκλωνικό αντίσωμα συνδεδεμένο με μια ουσία που προορίζεται να θανατώσει τα καρκινικά κύτταρα. Αυτή η ουσία χορηγείται στα καρκινικά κύτταρα από το μονοκλωνικό αντίσωμα. Το μονοκλωνικό αντίσωμα είναι μια πρωτεΐνη που αναγνωρίζει ορισμένα καρκινικά κύτταρα.

Το MYLOTARG χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου του αίματος που ονομάζεται οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) στον οποίο ο μυελός των οστών δημιουργεί παθολογικά λευκοκύτταρα. Το MYLOTARG προορίζεται για τη θεραπεία της ΟΜΛ σε ασθενείς ηλικίας 15 και άνω, οι οποίοι δεν έχουν δοκιμάσει άλλες θεραπείες. Το MYLOTARG δεν προορίζεται για χρήση σε ασθενείς με έναν τύπο καρκίνου ο οποίος ονομάζεται οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (ΟΠΛ).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το MYLOTARG

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το MYLOTARG

- σε περίπτωση αλλεργίας στη γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Όταν λάβετε για πρώτη φορά αυτό το φάρμακο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σε περίπτωση που:

- **έχετε ή είχατε ηπατικά προβλήματα:** Το MYLOTARG μπορεί να προκαλέσει, κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτήν, μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή πάθηση που ονομάζεται φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια, στην οποία τα αιμοφόρα αγγεία του ήπατος καταστρέφονται και αποφράσσονται από θρόμβους αίματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε κατακράτηση υγρών, ταχεία αύξηση του βάρους, αυξημένο μέγεθος του ήπατος (το οποίο μπορεί να είναι επώδυνο) και ασκίτη (αυξημένη συσσώρευση υγρού στην κοιλιακή κοιλότητα).
- **αλλεργική αντίδραση:** παρουσιάζετε έναν ήχο σφυρίγματος υψηλού τόνου κατά τη διάρκεια της αναπνοής (συριγμός), δυσκολία στην αναπνοή, δύσπνοια ή βήχα, με ή χωρίς φλέματα, κνίδωση, φαγούρα, πρήξιμο ή αισθάνεστε ότι έχετε πυρετό ή ρίγη (σημεία αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση) κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την έγχυση του MYLOTARG.

- **λοιμώξη:** έχετε ή νομίζετε ότι έχετε λοιμώξη, εκδηλώσετε ρίγη ή τρέμουλο ή αισθάνεστε ζεστός ή έχετε πυρετό. Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή.
- **αιμορραγία:** έχετε ασυνήθιστη αιμορραγία, αιμορραγία των ούλων, παρουσιάζετε μώλωπες (μελανιές) εύκολα, ή έχετε ρινορραγίες σε τακτική βάση.
- **αναιμία:** έχετε πονοκεφάλους, αισθάνεστε κούραση, παρουσιάζετε ζάλη ή είστε χλωμοί.
- **αντίδραση στην έγχυση:** παρουσιάζετε, κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την έγχυση MYLOTARG, συμπτώματα όπως ζάλη, μείωση της ούρησης, σύγχυση, έμετο, ναυτία, πρήξιμο, δύσπνοια ή διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (αυτό μπορεί να είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή που είναι γνωστή ως σύνδρομο λύσης όγκου).

Παιδιά και έφηβοι

Το MYLOTARG δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 15 ετών, γιατί υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για αυτόν τον πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και MYLOTARG

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτά περιλαμβάνουν και φάρμακα τα οποία λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, καθώς και φυτικά φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ή να γίνετε πατέρας, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να εμφανιστούν στο παιδί. Οι γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν 2 μεθόδους αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας. Οι άντρες πρέπει να χρησιμοποιούν 2 μεθόδους αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας σε περίπτωση που εσείς ή η σύντροφός σας μείνετε έγκυος ενόσω παίρνετε το φάρμακο αυτό.

Αναζητήστε συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας, πριν από τη θεραπεία.

Εάν χρειάζεστε θεραπεία με το MYLOTARG, πρέπει να διακόψετε το θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη θεραπεία. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν νιώσετε ασυνήθιστη κόπωση, ζάλη ή έχετε πονοκέφαλο (αυτά αποτελούν πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του MYLOTARG), δεν θα πρέπει να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα.

Το MYLOTARG περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς θα σας χορηγηθεί το MYLOTARG

- Ένας γιατρός ή νοσοκόμος θα σας χορηγήσει το MYLOTARG μέσω στάγδην έγχυσης στη φλέβα σας (ενδοφλέβια έγχυση) σταδιακά σε διάρκεια 2 ωρών.
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη σωστή δόση.
- Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας, να διακόψει προσωρινά ή να σταματήσει εντελώς τη θεραπεία με το MYLOTARG, εάν παρουσιάσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Ο γιατρός σας μπορεί να χαμηλώσει τη δόση σας, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία.

- Ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να ελέγχει για ανεπιθύμητες ενέργειες και για την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία.
- Προτού λάβετε το MYLOTARG, θα σας χορηγηθούν ορισμένα φάρμακα που βοηθούν να μειωθούν συμπτώματα όπως πυρετός και ρίγη, που είναι γνωστά ως αντιδράσεις στην έγχυση, και τα οποία εμφανίζονται κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την έγχυση του MYLOTARG.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και ενδέχεται να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με MYLOTARG. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σε περίπτωση που παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε επίσης την παράγραφο 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το MYLOTARG»):

- **Ηπατικά προβλήματα**
Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάζετε ταχεία αύξηση βάρους, αισθάνεστε πόνο στην άνω δεξιά πλευρά της κοιλιάς σας, έχετε συσσωρευμένο υγρό που προκαλεί διόγκωση της κοιλιάς. Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει εξετάσεις αίματος και να διαπιστώσει παθολογικά ευρήματα στις αιματολογικές εξετάσεις του ήπατος, τα οποία μπορεί να είναι σημεία μιας δυνητικά απειλητικής για τη ζωή πάθησης που ονομάζεται φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια.
- **Αιμορραγία (σημεία χαμηλού αριθμού κυττάρων του αίματος γνωστά ως αιμοπετάλια)**
Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε μώλωπες (μελανιές) εύκολα ή έχετε ρινορραγίες σε τακτική βάση ή μαύρα κόπρανα σαν πίσσα, βήχα με αίμα ή φλέμα με αίμα, αίσθημα ζάλης, λιποθυμία ή σύγχυση.
- **Λοιμώξεις (σημεία χαμηλού αριθμού λευκοκυττάρων γνωστά ως ουδετερόφιλα)**
Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και να οφείλονται σε ιούς, βακτήρια ή άλλες αιτίες που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.
- **Επιπλοκή που είναι γνωστή ως σύνδρομο λύσης όγκου**
Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε ζάλη, μείωση της ούρησης, σύγχυση, έμετο, ναυτία, πρήξιμο, δύσπνοια ή διαταραχές του καρδιακού ρυθμού.
- **Αντιδράσεις στην έγχυση**
Φάρμακα αυτού του τύπου (μονοκλωνικά αντισώματα) μπορούν να προκαλέσουν αντιδράσεις στην έγχυση όπως εξάνθημα, δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο στήθος, ρίγη ή πυρετό, πόνο στην πλάτη.

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών λοιμώξεων)
- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα (κύτταρα που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος)
- Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα γενική αδυναμία και τάση εμφάνισης λοιμώξεων
- Μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα κόπωση και δύσπνοια

- Υψηλό σάκχαρο στο αίμα
- Μειωμένη όρεξη
- Πονοκέφαλος
- Ταχυκαρδία
- Αιμορραγία
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Δύσπνοια
- Έμετος
- Διάρροια
- Πόνος στην κοιλιά
- Ναυτία
- Φλεγμονή του στόματος
- Δυσκοιλιότητα
- Παθολογικά ευρήματα στις αιματολογικές εξετάσεις του ήπατος (που μπορεί να αποτελούν ενδείξεις τραυματισμού του ήπατος)
- Δερματικό εξάνθημα
- Πυρετός
- Οίδημα (υπερβολική ποσότητα υγρού σε σωματικό ιστό που προκαλεί πρήξιμο των χεριών και των ποδιών)
- Κόπωση
- Ρίγη
- Αλλαγές στα επίπεδα διαφορετικών ενζύμων στο αίμα (μπορεί να εμφανιστούν στις εξετάσεις αίματος)
- Παρατεταμένος χρόνος πήξης (ο οποίος ενδέχεται να καταλήξει σε παρατεταμένη αιμορραγία)
- Υψηλό επίπεδο ουρικού οξέος στο αίμα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Ενδείξεις αντίδρασης στην έγχυση, όπως εξάνθημα, δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο στήθος, ρίγη ή πυρετός, πόνος στην πλάτη κατά τη διάρκεια ή μετά την έγχυση του MYLOTARG
- Σημεία διόγκωσης ήπατος (ηπατομεγαλία), όπως διογκωμένη κοιλιά
- Μη φυσιολογική λειτουργία του ήπατος
- Υπερβολική συσσώρευση υγρού στην κοιλιά/στο στομάχι
- Δυσπεψία
- Φλεγμονή του οισοφάγου (πρήξιμο του σωλήνα)
- Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια (VOD) η οποία περιλαμβάνει σημεία διόγκωσης του ήπατος, πόνο στην άνω δεξιά πλευρά της κοιλιάς, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού χιτώνα των ματιών, συσσώρευση υγρού στην κοιλιά, αύξηση σωματικού βάρους, μη φυσιολογικές ηπατικές εξετάσεις αίματος
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού χιτώνα των ματιών που οφείλεται σε ηπατικά ή αιματολογικά προβλήματα (ίκτερος)
- Ερυθρότητα του δέρματος
- Φαγούρα στο δέρμα
- Ανεπάρκεια οργάνων

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- Ηπατική ανεπάρκεια
- Σύνδρομο Budd-Chiari, το οποίο περιλαμβάνει πόνο στην άνω δεξιά πλευρά της κοιλιάς, μη φυσιολογικά μεγάλο ήπαρ (συκώτι) και/ή συσσώρευση υγρού στην κοιλιά που σχετίζεται με θρόμβους αίματος στο ήπαρ. Τα συμπτώματα μπορεί επίσης να περιλαμβάνουν αίσθηση αδιαθεσίας (ναυτία) και/ή έμετο.

Μη γνωστή συχνότητα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Διάμεση πνευμονία (φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλεί βήχα και δυσκολία στην αναπνοή)
- Φλεγμονή του εντέρου σε συνδυασμό με χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων
- Φλεγμονή της ουροδόχου κύστης που προκαλεί αιμορραγία από την ουροδόχο κύστη

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Mylotarg

Το MYLOTARG θα φυλάσσεται από τους επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Ανασυσταθέν και αραιωμένο διάλυμα: Προστατεύστε τα ανασυσταθέντα και αραιωμένα διαλύματα MYLOTARG από το φως. Τα διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα.

Εάν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμέσως:

- Μετά την ανασύσταση, το αρχικό φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί για έως και 16 ώρες σε ψυγείο (2°C–8°C) ή για έως και 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C).
- Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί για έως και 18 ώρες σε ψυγείο (2°C–8°C) ή για έως και 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C). Ο επιτρεπόμενος χρόνος παραμονής σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C) περιλαμβάνει τον χρόνο που απαιτείται για την προετοιμασία του αραιωμένου διαλύματος, την εξισορρόπηση, εάν απαιτείται, και τη χορήγηση. Ο μέγιστος χρόνος από την προετοιμασία του αραιωμένου διαλύματος μέχρι τη χορήγηση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες.

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον γιατρό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το MYLOTARG

- Η δραστική ουσία είναι η γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη.
- Ένα φιαλίδιο περιέχει 5 mg γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης.

- Μετά την ανασύσταση, κάθε ml του διαλύματος πυκνού σκευάσματος περιέχει 1 mg γεμτουζουμάμπης οζογαμικής.
- Τα άλλα συστατικά είναι δεξτράνη 40, σακχαρόζη, νάτριο χλωριούχο, νάτριο φωσφορικό δισόξινο, μονοϋδρικό και δινάτριο φωσφορικό μονόξινο, άνυδρο.

Εμφάνιση του MYLOTARG και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το MYLOTARG είναι κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Παρέχεται ως πάστα ή κόνις, λευκού έως υπόλευκου χρώματος.

Κάθε κουτί περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο φαιοκίτρινου χρώματος, με ελαστικό πώμα εισχώρησης και πτυχωτή σφράγιση με αποσπώμενο πώμα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Να χρησιμοποιείτε την κατάλληλη άσηπτη τεχνική για τις διαδικασίες ανασύστασης και αραίωσης. Το MYLOTARG είναι ευαίσθητο στο φως και θα πρέπει να προστατεύεται από την υπεριώδη ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της ανασύστασης, της αραίωσης και της χορήγησης.

Ανασύσταση

- Υπολογίστε τη δόση (mg) MYLOTARG που απαιτείται.
- Πριν από την ανασύσταση, αφήστε το φιαλίδιο να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C) για περίπου 5 λεπτά. Προχωρήστε στην ανασύσταση καθενός φιαλιδίου των 5 mg με 5 ml ύδατος για ενέσιμα, για να παραλάβετε ένα διάλυμα μίας χρήσης με 1 mg/ml γεμτουζουμάμπης οζογαμικίνης.
- Αναμίξτε το περιεχόμενο του φιαλιδίου με ήπιες περιστροφικές κινήσεις για να διευκολύνετε τη διάλυση. Μην ανακινείτε.
- Επιθεωρήστε το ανασυσταθέν διάλυμα για σωματίδια και αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να περιλαμβάνει μικρά λευκά έως υπόλευκα, αδιαφανή έως ημιδιαφανή και άμορφα έως ινώδη σωματίδια.
- Το MYLOTARG δεν περιέχει βακτηριοστατικά συντηρητικά.
- Εάν το ανασυσταθέν διάλυμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να φυλαχθεί στο αρχικό φιαλίδιο για έως και 16 ώρες σε ψυγείο (2°C–8°C) ή έως και 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C). Να προστατεύεται από το φως και να μην καταψύχεται.

Αραίωση

- Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος που απαιτείται για να επιτευχθεί η κατάλληλη δόση, σύμφωνα με το εμβαδόν επιφάνειας σώματος του ασθενούς. Αναρροφήστε αυτή την ποσότητα από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας μια σύριγγα. Τα φιαλίδια Mylotarg περιέχουν 5 mg του φαρμακευτικού προϊόντος χωρίς υπερπλήρωση. Όταν ανασυσταθεί σε συγκέντρωση 1 mg/ml σύμφωνα με τις οδηγίες, το εξαγώγιμο περιεχόμενο του φιαλιδίου είναι 4,5 mg (4,5 ml). Να προστατεύεται από το φως. Απορρίψτε οποιαδήποτε ποσότητα αχρησιμοποίητου ανασυσταθέντος διαλύματος έχει απομείνει στο φιαλίδιο.
- Οι δόσεις πρέπει να αναμιγνύονται σε συγκέντρωση μεταξύ 0,075 mg/ml και 0,234 mg/ml, σύμφωνα με τις ακόλουθες οδηγίες:
 - Δόσεις μικρότερες από 3,9 mg, πρέπει να προετοιμάζονται για χορήγηση με σύριγγα. Προσθέστε το ανασυσταθέν διάλυμα MYLOTARG σε σύριγγα με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), σε τελική συγκέντρωση μεταξύ 0,075 mg/ml έως 0,234 mg/ml. Να προστατεύεται από το φως.
 - Δόσεις υψηλότερες από ή ίσες με 3,9 mg, να αραιώνονται σε σύριγγα ή σε ένα σάκο ενδοφλέβιας χορήγησης μέσα σε κατάλληλο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml ώστε να διασφαλιστεί τελική συγκέντρωση μεταξύ 0,075 mg/ml και 0,234 mg/ml. Να προστατεύεται από το φως.
- Αναμίξτε το περιεχόμενο του φιαλιδίου με ήπιες περιστροφικές κινήσεις για να διευκολύνετε τη διάλυση. Μην ανακινείτε.
- Μετά την αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το διάλυμα MYLOTARG θα πρέπει να εγχύεται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί για έως και 18 ώρες σε ψυγείο (2°C–8°C) ή για έως και 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C). Ο επιτρεπόμενος χρόνος παραμονής σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C) περιλαμβάνει τον χρόνο που απαιτείται για την προετοιμασία του αραιωμένου διαλύματος, την εξισορρόπηση, εάν απαιτείται, και τη χορήγηση στον ασθενή. Ο μέγιστος χρόνος από την προετοιμασία του αραιωμένου διαλύματος μέχρι τη χορήγηση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες. Να προστατεύεται από το φως και να μην καταψύχεται.
- Συνιστάται ο περιέκτης έγχυσης να είναι κατασκευασμένος από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με DEHP, οξικό αιθυλενοβινύλιο (EVA) ή πολυολεφίνη (πολυπροπυλένιο και/ή πολυαιθυλένιο).

Χορήγηση

- Απαιτείται διήθηση του αραιωμένου διαλύματος. Πρέπει να χρησιμοποιείται εντός της γραμμής φίλτρο χαμηλής πρόσδεσης πρωτεϊνών 0,2 μικρομέτρων από πολυαιθεροσουλφόνη (polyethersulphone, PES), για την έγχυση του MYLOTARG.
- Οι δόσεις που χορηγούνται με σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιούν γραμμές έγχυσης μικρής διαμέτρου (μικρού διαμετρήματος), με εντός της γραμμής φίλτρο χαμηλής πρόσδεσης πρωτεϊνών 0,2 μικρομέτρων από πολυαιθεροσουλφόνη (PES).

- Κατά τη διάρκεια της έγχυσης, ο ενδοφλέβιος σάκος ή οι σύριγγες πρέπει να προστατεύονται από το φως με χρήση καλύμματος αποκλεισμού φωτός (συμπεριλαμβανομένου υπεριώδους φωτός). Η γραμμική έγχυση δεν χρειάζεται να προστατεύεται από το φως.
- Εγχύστε το αραιωμένο διάλυμα για 2 ώρες. Η έγχυση πρέπει να ολοκληρωθεί πριν από το τέλος του επιτρεπόμενου χρόνου φύλαξης των 6 ωρών του αραιωμένου διαλύματος σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 30°C).
- Συνιστώνται γραμμές έγχυσης που να είναι κατασκευασμένες από PVC (που να περιέχει DEHP ή να μην περιέχει DEHP), πολυουρεθάνη ή πολυαιθυλένιο.

Μην αναμειγνύετε και μη χορηγείτε το MYLOTARG μαζί με ή ως έγχυση μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Απόρριψη

- Πρέπει να χρησιμοποιούνται διαδικασίες απόρριψης τοξικών αποβλήτων που συνιστώνται για αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα.