

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

MYLOTARG 5 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wieheċ ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 5 mg gemtuzumab ozogamicin.

Wara r-rikostituzzjoni (ara sezzjoni 6.6), is-soluzzjoni konċentrata fiha 1 mg/mL gemtuzumab ozogamicin.

Gemtuzumab ozogamicin huwa konjugat ta' mediċina tal-antikorpi (ADC, antibody-drug conjugate) magħmul minn antikorp monoklonali dirett lejn CD33 (hP67.6; immunoglobina umanizzata rikombinanti [Ig] G4, antikorp kappa prodott minn kultura taċ-ċelluli tal-mammiferi f'ċelluli NS0) li huwa marbut b'mod kovalenti mal-mediċina ċitotossiku N-acetyl gamma calicheamicin.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

Kejk jew trab abjad għal abjad jagħti fl-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

MYLOTARG huwa indikat għal terapija kombinata b'daunorubicin (DNR) u cytarabine (AraC) għat-trattament ta' pazjenti ta' 15-il sena u aktar b'lewkimja majelojde akuta (AML, acute myeloid leukaemia) pożittiva għas-CD33 *de novo* li ma ġietx ittrattata preċedentement, hliet lewkimja promajeloċitika akuta (APL, acute promyelocytic leukaemia) (ara sezzjoni 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

MYLOTARG għandu jingħata taħt is-superviżjoni ta' tabib esperjenzat fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer u f'ambjent fejn faċilitajiet ta' risuxxittazzjoni sħiħa huma disponibbli immedjatament.

MYLOTARG għandu jintuża biss f'pazjenti eliġibbli li jirċievu kimoterapija b'induzzjoni intensiva.

Premedikazzjoni b'kortikosteroid, antistamina, u acetaminophen (jew paracetamol) hija rakkomandata siegħa qabel id-dożaġġ biex tgħin ittejjeb sintomi relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Għandhom jittieħdu miżuri xierqa biex jgħinu jipprevjenu l-iżvilupp ta' iperuriċemija relatata ma' liżi tat-tumur, bħal idratazzjoni, għoti ta' antiiperuriċemiku jew mediċini oħra għall-kura tal-iperuriċemija (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Induzzjoni

Id-doża rakkomandata ta' MYLOTARG hija 3 mg/m²/doża (sa massimu ta' kunnett wieheċ ta' 5 mg) li

tigi infuza għal perjodu ta' sagħtejn f'Jiem 1, 4 u 7 flimkien ma' DNR 60 mg/m²/jum li tigi infuza għal 30 minuta f'Jum 1 sa Jum 3, u AraC 200 mg/m²/jum permezz ta' infużjoni kontinwa f'Jum 1 sa Jum 7.

Jekk tkun meħtieġa t-tieni induzzjoni, MYLOTARG m'għandux jingħata waqt it-tieni terapija ta' induzzjoni. DNR u AraC biss għandhom jingħataw matul it-tieni ciklu ta' induzzjoni, bid-dożagġ rakkomandat li ġej: DNR 35 mg/m²/jum f'Jiem 1 u 2, u AraC 1 g/m² kull 12-il siegħa, f'Jum 1 sa Jum 3.

Konsolidazzjoni

Għal pazjenti li jesperjenzaw remissjoni shiħa (CR, complete remission) wara l-induzzjoni, definita bhala inqas minn 5% blasts f'mudullun normoċellulari u għadd assolut ta' newtrofili (ANC, absolute neutrophil count) ta' aktar minn 1.0×10^9 ċelluli/L b'għadd tal-plejlits ta' 100×10^9 /L jew aktar fid-demm periferali fin-nuqqas ta' trasfużjoni, huma rakkomandati sa 2 korsijiet ta' konsolidazzjoni ta' DNR ġol-vini 60 mg/m² għal jum 1 [l-ewwel kors] jew jumejn [it-tieni kors] flimkien ma' AraC ġol-vini (1 g/m² kull 12-il siegħa, li tigi infuza fuq perjodu ta' sagħtejn f'Jum 1 sa Jum 4) b'MYLOTARG ġol-vini (3 mg/m²/doża li jiġi infuż għal perjodu ta' sagħtejn sa doża massima ta' kunjett wieħed ta' 5 mg f'Jum 1).

Tabella 1. Korsijiet tad-dożagġ għal MYLOTARG flimkien mal-kimoterapija

Kors ta' kura	MYLOTARG	daunorubicin	cytarabine
Induzzjoni ^a	3 mg/m ² /doża (sa massimu ta' kunjett wieħed ta' 5 mg) f'Jiem 1, 4 u 7	60 mg/m ² /jum f'Jum 1 sa Jum 3	200 mg/m ² /jum f'Jum 1 sa Jum 7
It-tieni induzzjoni (jekk meħtieġa)	MYLOTARG m'għandux jingħata waqt it-tieni induzzjoni.	35 mg/m ² /jum f'Jum 1 sa Jum 2	1 g/m ² /kull 12-il siegħa f'Jum 1 sa Jum 3
Kors ta' Konsolidazzjoni 1 ^{a,b}	3 mg/m ² /doża (sa massimu ta' kunjett wieħed ta' 5 mg) f'Jum 1	60 mg/m ² /jum f'Jum 1	1 g/m ² /kull 12-il siegħa f'Jum 1 sa Jum 4
Kors ta' Konsolidazzjoni 2 ^{a,b}	3 mg/m ² /doża (sa massimu ta' kunjett wieħed ta' 5 mg) f'Jum 1	60 mg/m ² /jum f'Jum 1 sa Jum 2	1 g/m ² /kull 12-il siegħa f'Jum 1 sa Jum 4

^a. Ara Tabella 3 u Tabella 4 għal informazzjoni dwar modifikazzjoni fid-doża.

^b. Għal pazjenti li jesperjenzaw remissjoni shiħa (CR) wara l-induzzjoni.

Modifikazzjonijiet fid-doża u fl-iskeda

Modifikazzjoni fid-doża għal iperlewoċitozi

F'pazjenti b'AML iperlewoċitika (għadd tal-lewkoċiti $\geq 30\,000$ /mm³), hija rakkomandata ċitoriduzzjoni jew b'lewkaferezi, hydroxyurea orali jew AraC ma' jew mingħajr hydroxyurea biex tnaqqas l-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm (WBC, white blood cell) periferali 48 siegħa qabel l-għoti ta' MYLOTARG.

Jekk jintuza AraC għal lewkoriduzzjoni ma' jew mingħajr hydroxyurea f'pazjenti b'AML iperlewoċitika *de novo* li ma gietx ikkurata preċedentement li jirċievu MYLOTARG f'terapija kombinata, applika l-iskeda modifikata li ġejja (Tabella 2):

Tabella 2. Modifikazzjoni fl-iskeda għall-kura ta' iperlewkocitozi b'cytarabine

Kors ta' kura	MYLOTARG	daunorubicin	cytarabine	hydroxyurea
Induzzjoni ^a	3 mg/m ² /doża (sa massimu ta' kunjett wiehed ta' 5 mg) f' Jiem 3, 6 u 9	60 mg/m ² /jum f' Jum 3 sa Jum 5	200 mg/m ² /jum f' Jum 1 sa Jum 7	Jum 1 (skont prassi medika standard)

Ara Tabella 1 għal rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għal kors ta' konsolidazzjoni.

^a. Ara Tabella 3 u Tabella 4 għal informazzjoni addizzjonali dwar modifikazzjoni fid-doża.

Modifikazzjoni fid-doża għal reazzjonijiet avversi tal-medicina

Il-modifikazzjoni fid-doża ta' MYLOTARG hija rakkomandata abbażi tas-sigurtà u tat-tollerabilità individwali (ara sezzjoni 4.4). Il-ġestjoni ta' xi reazzjonijiet avversi tal-medicina tista' tkun teħtieġ interruzzjonijiet fid-doża jew twaqqif permanenti ta' MYLOTARG (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Tabella 3 u Tabella 4 juru l-linji gwida ta' modifikazzjoni fid-doża għal tossicitajiet ematoloġiċi u mhux ematoloġiċi, rispettivament.

Tabella 3. Modifikazzjonijiet fid-doża għal tossicitajiet ematoloġiċi

Tossicitajiet ematoloġiċi	Modifikazzjonijiet fid-doża
Tromboċitopenija persistenti (Plejtlits < 100 000/mm ³ fid-data tal-bidu ppjanata tal-kors ta' konsolidazzjoni)	<ul style="list-style-type: none"> • Ipposponi l-bidu tal-kors ta' konsolidazzjoni. • Jekk l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ fi żmien 14-il jum wara d-data tal-bidu ppjanata tal-kors ta' konsolidazzjoni: ibda terapija ta' konsolidazzjoni (ara kif deskritt f' Tabella 1). • Jekk l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal $< 100\,000/\text{mm}^3$ u $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ fi żmien 14-il jum wara d-data tal-bidu ppjanata tal-kors ta' konsolidazzjoni: MYLOTARG m'għandux jiġi introdott mill-ġdid u t-terapija ta' konsolidazzjoni għandha tikkonsisti minn DNR u AraC biss. • Jekk l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal $< 50\,000/\text{mm}^3$ għal aktar minn 14-il jum, it-terapija ta' konsolidazzjoni għandha tiġi evalwata mill-ġdid u għandu jsir BMA biex jiġi evalwat mill-ġdid l-istatus tal-pazjenti.
Newtropenija persistenti	<ul style="list-style-type: none"> • Jekk l-għadd tan-newtrofili ma jirkuprax għal aktar minn $500/\text{mm}^3$ fi żmien 14-il jum wara d-data tal-bidu ppjanata taċ-ċiklu ta' konsolidazzjoni (14-il jum wara rkupru ematoloġiku wara ċiklu precedenti), waqqaf MYLOTARG (tagħtix MYLOTARG fiċ-ċikli ta' konsolidazzjoni).

Abbrevjazzjonijiet: AML=lewkimja majelojde akuta; AraC=cytarabine; BMA=aspirat tal-mudullun, DNR=daunorubicin.

Tabella 4. Modifikazzjonijiet fid-doża għal tossiċitajiet mhux ematoloġiċi

Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi	Modifikazzjonijiet fid-doża
VOD/SOS	Waqqaf MYLOTARG (ara sezzjoni 4.4).
Bilirubina totali $> 2 \times \text{ULN}$ u AST u/jew ALT $> 2.5 \times \text{ULN}$	Ipposponi MYLOTARG sal-irkupru tal-bilirubina totali għal $\leq 2 \times \text{ULN}$ u AST u ALT għal $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ qabel kull doża. Ikkunsidra t-tneħħija tad-doża skedata jekk ikun hemm dewmien ta' aktar minn jumejn bejn l-infużjonijiet sekwenzjali.
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni	Interrompi l-infużjoni u ibda ġestjoni medika xierqa abbażi tas-severità tas-sintomi. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sakemm is-sinjali u s-sintomi jissolvew u l-infużjoni tista' tkompli. Ikkunsidra twaqqif permanenti tal-kura għal reazzjonijiet għall-infużjoni severi jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.4).
Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi severi jew ta' periklu għall-ħajja oħra	Ittardja l-kura b'MYLOTARG sakemm isehh irkupru għal severità ta' mhux aktar minn hafifa. Ikkunsidra t-tneħħija tad-doża skedata jekk ikun hemm dewmien ta' aktar minn jumejn bejn l-infużjonijiet sekwenzjali.

Abbrevjazzjonijiet: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; SOS=sindrome ta' ostruzzjoni sinusojdali; ULN=limitu ta' fuq tan-normal; VOD=marda venookklużiva.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied definit mill-bilirubina totali $\leq 2 \times$ limitu ta' fuq tan-normal (ULN) u aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$. Ipposponi MYLOTARG sal-irkupru tal-bilirubina totali għal $\leq 2 \times \text{ULN}$ u AST u ALT sa $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ qabel kull doża (ara Tabella 4, sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif sa moderat. MYLOTARG ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever. MYLOTARG ma jgħaddix minn tneħħija mill-kliwi, il-farmakokinetika f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever mhix magħrufa (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' MYLOTARG f'pazjenti ta' età ta' inqas minn 15-il sena ma gewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

MYLOTARG huwa għal użu ġol-vini u għandu jiġi rikostitwit u dilwit qabel l-għoti (ara sezzjoni 6.6). Meta jiġi rikostitwit għal konċentrazzjoni ta' 1 mg/mL, il-kontenut li jista' jiġi estratt ta' kunjett wiehed ikun ta' 4.5 mg (4.5 mL). Is-soluzzjoni rikostitwita u dilwita għandha tingħata ġol-vini permezz ta' infużjoni għal perjodu ta' sagħtejn taħt monitoraġġ kliniku mill-qrib, inkluż tal-polz, tal-persjoni tad-demem u tat-temperatura. MYLOTARG m'għandux jingħata bħala push ġol-vini jew bolus (ara sezzjoni 6.6).

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Trasmissibilità

Sabiex tittejjeb it-trasmissibilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Epatotossicità, inkluż marda tal-fwied venookklużiva/sindrome ta' ostruzzjoni sinusojdali (VOD/SOS)

Ġew irrappurtati epatotossicità, inkluż insuffiċjenza tal-fwied ta' periklu għall-ħajja, u xi kultant fatali, u VOD/SOS f'pazjenti kkurati b'MYLOTARG (ara sezzjoni 4.8).

Abbażi ta' analiżi ta' fatturi ta' riskju potenzjali, pazjenti adulti li rċievew MYLOTARG bħala monoterapija jew qabel jew wara trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici (HSCT, haematopoietic stem cell transplant), u pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever jinsabu f'riskju miżjud li jiżviluppaw VOD (ara sezzjoni 4.8).

Minħabba r-riskju ta' VOD/SOS, is-sinjali u s-sintomi ta' VOD/SOS għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib; dawn jistgħu jinkludu żidiet fl-ALT, AST, bilirubina totali u alkaline phosphatase, li għandhom jiġu mmonitorjati qabel kull doża ta' MYLOTARG, epatomegalija (li tista' tkun bl-uġiġħ), zieda mghaġġla fil-piż, u axxite. Il-monitoraġġ tal-bilirubina totali biss jista' ma jidentifikax il-pazjenti kollha f'riskju ta' VOD/SOS. Għall-pazjenti li jiżviluppaw testijiet tal-fwied anormali, huwa rakkomandat monitoraġġ aktar frekwenti ta' testijiet tal-fwied u sinjali u sintomi kliniċi tal-epatotossicità. Għall-pazjenti li jipproċedu għal HSCT, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tat-testijiet tal-fwied matul il-perjodu ta' wara l-HSCT, kif xieraq. Ma nstabet l-ebda relazzjoni definittiva bejn VOD u ż-żmien ta' HSCT meta mqabbla ma' dozi oġhla ta' monoterapija b'MYLOTARG, madankollu, l-istudju ALFA-0701 irrakkomanda intervall ta' xahrejn bejn l-aħħar doża ta' MYLOTARG u HSCT.

Il-ġestjoni ta' sinjali jew sintomi ta' effett tossiku fil-fwied tista' teħtieġ interruzzjoni fid-doża, jew twaqqif ta' MYLOTARG (ara sezzjoni 4.2). F'pazjenti li jesperjenzaw VOD/SOS, MYLOTARG għandu jitwaqqaf u l-pazjenti għandhom jiġu kkurati skont prassi medika standard.

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni (inkluż anafilassi)

Fi studji kliniċi, ġew irrappurtati reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni, inkluż anafilassi (ara sezzjoni 4.8). Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet għall-infuzjoni fatali. Is-sinjali u s-sintomi ta' reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni jistgħu jinkludu deni u dehxieta' bard, u b'mod inqas frekwenti ipotensjoni, takikardija, u sintomi respiratorji li jistgħu jseħhu matul l-ewwel 24 siegħa wara l-ġhoti. L-infuzjoni ta' MYLOTARG għandha ssir taħt monitoraġġ kliniku mill-qrib, inkluż tal-polz, tal-pressjoni tad-demem u tat-temperatura. Premedikazzjoni b'kortikosteroid, antistamina, u acetaminophen (jew paracetamol) hija rakkomandata siegħa qabel id-dożaġġ ta' MYLOTARG (ara sezzjoni 4.2). L-infuzjoni għandha tiġi interrotta immedjatament għal pazjenti li jiżviluppaw evidenza ta' reazzjonijiet severi, speċjalment dispnea, bronkospazmu jew ipotensjoni klinikament sinifikanti. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sakemm is-sinjali u s-sintomi jissolvew kompletament. It-twaqqif tal-kura għandu jiġi kkunsidrat hafna għal pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' anafilassi, inkluż sintomi respiratorji severi jew ipotensjoni klinikament sinifikanti (ara sezzjoni 4.2).

Majelosoppressjoni

Fl-istudji kliniċi ġew irrappurtati newtropenija, tromboċitopenija, anemija, lewkopenija, newtropenija bid-deni, limfopenija, u panċitopenija, li xi wħud minnhom kienu ta' periklu għall-ħajja jew fatali (ara sezzjoni 4.8). Kumplikazzjonijiet assoċjati man-newtropenija u mat-tromboċitopenija jistgħu jinkludu infezzjonijiet u reazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm/emorraġiċi rispettivament. Ġew irrappurtati infezzjonijiet u reazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm/emorraġiċi, li xi wħud minnhom kienu ta' periklu għall-ħajja jew fatali.

L-għadd komplut tad-demm għandu jiġi mmonitorjat qabel kull doża ta' MYLOTARG. Waqt il-kura, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni, ħruġ ta' demm/emorraġija, jew effetti oħra ta' majelosoppressjoni. Huwa indikat ittestjar ta' sorveljanza klinika u laboratorju ta' rutina waqt u wara l-kura.

Il-ġestjoni ta' pazjenti b'infezzjoni severa, ħruġ ta' demm/emorraġija, jew effetti oħra ta' majelosoppressjoni, inkluż newtropenija jew tromboċitopenija severi, tista' tkun teħtieġ dewmien fid-doża jew it-twaqqif permanenti ta' MYLOTARG (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' liži tat-tumur (TLS)

Fl-istudji kliniċi, ġie rrapportat TLS (ara sezzjoni 4.8). Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq ġew irrappurtati rapporti fatali ta' TLS ikkumplikat minn insuffiċjenza akuta tal-kliewi. F'pazjenti b'AML iperleukoċitika, għandha tiġi kkunsidrata lewkoriduzzjoni b'hydroxyurea jew lewkaferezi biex jitnaqqas l-għadd tal-WBC periferali għal inqas minn 30 000/mm³ qabel l-ġħoti ta' MYLOTARG biex jitnaqqas ir-riskju li jiġi indott TLS (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' TLS u għandhom jiġu kkurati skont prassi medika standard. Għandhom jittieħdu miżuri xierqa biex jgħinu fil-prevenzjoni tal-iżvilupp ta' iperuricemija relatata ma' liži tat-tumur, bħal idratazzjoni, ġħoti ta' antiiperuricemiċi (eż., allopurinol) jew mediċini oħra għall-kura tal-iperuricemija (eż., rasburicase).

AML b'ċitogenetiċi ta' riskji avversi

L-effikaċja ta' MYLOTARG intweriet f'pazjenti b'AML b'ċitogenetiċi ta' riskju favorevoli u intermedju, b'incertezza fir-rigward tad-daqs tal-effett f'pazjenti b'ċitogenetiċi avversi (ara sezzjoni 5.1). Għal pazjenti li kienu qed jiġu kkurati b'MYLOTARG flimkien ma' daunorubicin u cytarabine għal AML *de novo* li tkun għadha kif ġiet iddijanostika, meta r-riżultati tal-ittestjar taċ-ċitogenetiċi jsiru disponibbli, għandu jiġi kkunsidrat jekk il-benefiċċju potenzjali tal-kura li tkun qed titkompla b'MYLOTARG huwiex akbar mir-riskji għall-pazjent individwali (ara sezzjoni 5.1).

Kontraċettiv

Nisa li jistgħu joħorġu tqal jew shab ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw il-parir biex jużaw 2 metodi ta' kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'MYLOTARG għal tal-inqas 7 xhur (nisa) jew 4 xhur (irġiel) wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

Dan il-prodott mediċinali jista' jithejja aktar sabiex jingħata ma' soluzzjonijiet li fihom is-sodium (ara sezzjonijiet 4.2 u 6.6), u dan għandu jiġi kkunsidrat b'rabta mat-total ta' sodium mis-sorsi kollha li jkun se jingħata l-pazjent.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni mediċinali b'MYLOTARG. Ara sezzjoni 5.2 għal *data* disponibbli minn studji *in vitro*.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċettiv fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw il-parir li jevitaw li joħorġu tqal meta jkunu qed jirċievu MYLOTARG.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal jew shab ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw il-parir biex jużaw 2 metodi ta' kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'MYLOTARG għal tal-inqas 7 xhur (nisa) jew 4 xhur (irġiel) wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' gemtuzumab ozogamicin f'nisa tqal. Studji f'animali ma urewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

MYLOTARG m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jkunx ikbar mir-riskji potenzjali għall-fetu. Nisa tqal, jew pazjenti li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jirċievu gemtuzumab ozogamicin, jew pazjenti rġiel ikkurati li huma siehba ta' nisa tqal, għandhom jiġu infurmati dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddigh

M'hemmx tagħrif dwar il-preżenza ta' gemtuzumab ozogamicin jew tal-metaboliti tiegħu fil-halib tas-sider tal-bniedem, l-effetti fuq il-tifel/tifla li jkun qed jitredda', jew l-effetti fuq il-produzzjoni tal-halib. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina fuq trabi li jkunu qed jitreddgħu, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt il-kura b'MYLOTARG u għal tal-inqas xahar wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 5.3).

Fertilità

M'hemmx tagħrif dwar il-fertilità fil-pazjenti. Abbażi ta' sejbiet mhux kliniċi, il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa tista' tiġi kompromessa minn kura b'gemtuzumab ozogamicin (ara sezzjoni 5.3). Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa għandhom ifittxu parir għall-preservazzjoni tal-fertilità qabel il-kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

MYLOTARG għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li jistgħu jesperjenzaw gheja, sturdament u wġiġh ta' ras waqt il-kura b'MYLOTARG (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta ssuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà globali ta' MYLOTARG huwa bbażat fuq *data* minn pazjenti b'lewkimja majelojde akuta mill-istudju ta' terapija kombinata ALFA-0701, studji ta' monoterapija u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fl-istudju ta' terapija kombinata, ingabret *data* dwar is-sigurtà b'mod retrospettiv li tikkonsisti minn avvenimenti avversi emergenti tal-kura (TEAEs, treatment emergent adverse events) magħżula li ġiet ikkunsidrata bħala l-aktar importanti għall-fehim tal-profil tas-sigurtà ta' MYLOTARG li kkonsista minn emorraġiji tal-grad kolla, VOD tal-grad kolla u infezzjonijiet severi. Dawn it-TEAS kollha ġew determinati li kienu reazzjonijiet avversi għal

medicina. Minhabba din il-ġabra limitata ta' *data*, *data* tal-laboratorju mill-istudju ta' terapija kombinata hija inkluża f'Tabella 5. Informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi għal mediċini minn studji ta' monoterapija bil-kors mhux frazzjonat (Studji 201/202/203) u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq hija pprezentata f'Tabella 6 u l-istudju ta' monoterapija B1761031 bil-kors frazzjonat hu pprezentat fis-sezzjoni t'hawn taht sabiex tiġi pprovduta karatterizzazzjoni sħiħa tar-reazzjonijiet avversi tal-mediċina.

Fl-istudju ta' terapija kombinata ALFA-0701, reazzjonijiet avversi tal-mediċina serji klinikament rilevanti kienu epatotossicità, inkluż VOD/SOS (3.8%), emorraġija (9.9%), infezzjoni severa (41.2%), u sindrome ta' liżi tat-tumur (1.5%). Fi studji ta' monoterapija (Studji 201/202/203), reazzjonijiet avversi tal-mediċina serji klinikament rilevanti inkludew ukoll reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (2.5%), tromboċitopenija (21.7%), u newtrogenija (34.3%). Fl-istudju ta' monoterapija B1761031, ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina serji klinikament rilevanti kienu jinkludu infezzjoni (30.0%), newtrogenija bid-deni (22.0%), deni (6.0%), emorraġija (4.0%), tromboċitopenija (4.0%), anemija (2.0%), u takikardija (2.0%).

Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina l-aktar komuni (> 30%) fl-istudju ta' terapija kombinata kienu emorraġija u infezzjoni. Fi studji ta' monoterapija (Studji 201/202/203), ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina l-aktar komuni (> 30%) inkludew deni, nawsjja, infezzjoni, dehxieta ta' bard, emorraġija, rimettar, tromboċitopenija, għeja, uġiġħ ta' ras, stomatite, dijarea, uġiġħ addominali u newtrogenija. Fl-istudju ta' monoterapija B1761031, l-iktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina frekwenti (> 30%) kienu jinkludu infezzjoni (50.0%), newtrogenija bid-deni (40.0%) u emorraġija (32.0%).

Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina l-aktar frekwenti ($\geq 1\%$) li wasslu għat-twaqqif permanenti fl-istudju ta' terapija kombinata kienu tromboċitopenija, VOD, emorraġija u infezzjoni. Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina l-aktar frekwenti ($\geq 1\%$) li wasslu għat-twaqqif permanenti fl-istudji ta' monoterapija (Studji 201/202/203) kienu infezzjoni, emorraġija, insuffiċjenza ta' bosta organi u VOD. Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina li wasslu għall-waqfien permanenti fl-istudju ta' monoterapija B1761031 kienu l-infezzjoni u d-deni.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina

Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina huma pprezentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) u l-kategoriji ta' frekwenza, definiti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari ħafna ($< 1/10\ 000$), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina huma mnizzla bl-aktar serji l-ewwel segwiti minn daww anqas serji.

Tabella 5. Reazzjonijiet avversi tal-medicina magħżula f'pazjenti li rċievew MYLOTARG fl-istudju ta' terapija kombinata (ALFA-0701)**

Sistema tal-klassifika tal-organi <i>Frekwenza</i> Terminu ppreferut	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabine (N=131)		daunorubicin + cytarabine (N=137)	
	Il-gradi kollha %	Grad 3/4 %	Il-gradi kollha %	Grad 3/4 %
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet				
<i>Komuni hafna</i>				
Infezzjoni ^a	77.9	76.3	77.4	74.4
Disturbi vaskulari				
<i>Komuni hafna</i>				
Emorraġija ^b	90.1	20.6	78.1	8.8
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				
<i>Komuni</i>				
Marda tal-fwied venookkluziva ^c	4.6	2.3	1.5	1.5
Investigazzjonijiet ***				
<i>Komuni hafna</i>				
Tnaqqis fl-emoglobina	100	86.2	100	89.7
Tnaqqis fil-plejtlits	100	100	100	100
Tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demem	100	100	99.3	99.3
Tnaqqis fil-limfoċiti (assoluti)	98.5	90.7	97.8	89.6
Tnaqqis fin-newtrofili	97.7	96.1	98.5	97.0
Iperglicemija	92.0	19.2	91.1	17.8
Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST)	89.2	14.0	73.9	9.0
Żieda fil-hin tal-prothrombin	84.8	3.3	89.1	0
Hin tat-tromboplastin parzjali attivatt imdewwem	80.0	6.4	57.5	5.5
Żieda fil-phosphatase tal-alkalina	79.7	13.3	68.9	5.3
Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT)	78.3	10.9	81.3	15.7
Żieda fil-bilirubina fid-demem	51.6	7.1	50.8	3.8
Iperurikemija	32.5	2.6	28.5	0

Abbrevjazzjonijiet: N=Numru ta' pazjenti; PT=terminu ppreferut.

*Tinkludi riżultat fatali.

**F'dan l-istudju ta' AML li tkun għadha kif giet dijanjostika, ingabret biss *data* tas-sigurtà magħżula.

***Il-frekwenza hija bbażata fuq valuri tal-laboratorju (Grad għal kull NCI CTCAE v4.03).

^a. Infezzjoni tinkludi Sepsis u Batteremija (53.4%), Infezzjoni fungali (15.3%), Infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel (5.3%), Infezzjoni batterika (9.2%), Infezzjoni gastrointestinali (8.4%), Infezzjoni tal-ġilda (2.3%), u Infezzjonijiet ohra (28.4%).

^b. Emorraġija tinkludi Emorraġija tas-sistema nervuża ċentrali (3.1%), Emorraġija gastrointestinali ta' fuq (33.6%), Emorraġija gastrointestinali t'isfel (17.6%), Emorraġija taht il-ġilda (60.3%), Emorraġija ohra (64.9%), u Epistassi (62.6%).

^c. Marda tal-fwied venookkluziva tinkludi l-PTs irrappurtati li ġejjin: Marda venookkluziva u Marda tal-fwied venookkluziva*.

Tabella 6. Reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti li rċievew MYLOTARG fi studji ta' monoterapija* u wara t-tqeghid fis-suq**

Sistema tal-klassifika tal-organi <i>Frekwenza</i> Terminu ppreferut	Il-grad i kollha %	Grad 3/4 %
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
<i>Komuni hafna</i>		
Infezzjoni ^a	68.2	32.8
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
<i>Komuni hafna</i>		
Newtrogenija bid-deni	19.1	11.6
Tromboċitopenija ^b	48.4	48.0
Newtrogenija ^c	30.3	29.2
Anemija ^d	27.1	24.2
Lewkopenija ^e	26.7	26.7
<i>Komuni</i>		
Panċitopenija ^f	5.0	4.3
Limfopenija ^g	3.6	3.2
Disturbi fis-sistema immuni		
<i>Komuni</i>		
Reazzjoni relatata mal-infuzjoni ^h	7.6	3.6
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
<i>Komuni hafna</i>		
Iperglicemija ⁱ	11.2	6.9
Tnaqqis fl-aptit	27.1	6.1
<i>Komuni</i>		
Sindrome ta' lizi tat-tumur ^{**}	2.5	1.8
Disturbi fis-sistema nervuza		
<i>Komuni hafna</i>		
Ugħigh ta' ras	38.3	12.3
Disturbi fil-qalb		
<i>Komuni hafna</i>		
Takikardija ^j	13.0	4.3
Disturbi vaskulari		
<i>Komuni hafna</i>		
Emorragija ^{*k}	67.1	23.8
Ipotensjoni ^l	20.2	14.8
Ipertensjoni ^m	17.3	10.5
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
<i>Komuni hafna</i>		
Dispnea ⁿ	27.4	12.6
<i>Mhux magħruf</i>		
Pulmonite interstizjali [*]		
Disturbi gastrointestinali		
<i>Komuni hafna</i>		
Rimettar	60.6	33.6
Dijarea	33.9	14.8
Ugħigh addominali ^o	33.2	7.2
Dardir	71.1	39.3
Stomatite ^p	36.1	12.3
Stitikezza	25.3	5.0
<i>Komuni</i>		
Axxite	2.9	0.4
Dispepsija	8.7	1.1
Esofagite	1.8	0.7
<i>Mhux magħruf</i>		
Kolite newtrogenika [*]		

Sistema tal-klassifika tal-organi <i>Frekwenza</i> Terminu ppreferut	Il-grad kollha %	Grad ^{3/4} %
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
<i>Komuni hafna</i>		
Żieda fit-transaminases ^q	24.5	18.8
Iperbilirubinimija ^r	13.0	10.5
<i>Komuni</i>		
Marda tal-fwied venookklużiva ^{*s}	2.9	1.1
Epatomegalija	2.5	0.7
Suffejra	2.2	1.1
Funzjoni epatika anormali ^t	2.5	1.4
Żieda fil-gamma-glutamyltransferase	1.8	0.7
<i>Mhux komuni</i>		
Insuffiċjenza tal-fwied ^{**}	0.4	0.4
Sindrome ta' Budd-Chiari [#]	0.4	0.4
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
<i>Komuni hafna</i>		
Raxx ^u	19.9	5.8
<i>Komuni</i>		
Eritema ^v	9.4	2.2
Prurite	5.4	0.4
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		
<i>Mhux magħruf</i>		
Ċistite emorraġika [*]		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
<i>Komuni hafna</i>		
Deni ^w	82.7	52.3
Edema ^x	21.3	3.2
Gheja ^y	41.2	11.2
Dehxiet ta' bard	67.9	17.3
<i>Komuni</i>		
Insuffiċjenza ta' bosta organi [*]	2.2	0.7
Investigazzjonijiet		
<i>Komuni hafna</i>		
Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demmm	16.6	7.2
<i>Komuni</i>		
Żieda fil-alkaline phosphate fid-demmm	8.7	6.1

*Tinkludi eżitu fatali.

**Tinkludi reazzjonijiet avversi tal-medicina fatali fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq.

***MYLOTARG fil-kura ta' AML rikaduta (9 mg/m²) (Studji 201/202/203).

#Kazijiet singolari.

Abbrevjazzjoni: PT=terminu ppreferut.

^a Infezzjoni tinkludi Sepsis u Batteremija (25.6%), Infezzjoni fungali (10.5%), Infezzjoni fl-apparat respiratorju t' isfel (13.0%), Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (4.3%), Infezzjoni batterika (3.6%), Infezzjoni virali (24.2%), Infezzjoni gastrointestinali (3.3%), Infezzjoni tal-ġilda (7.9%), u Infezzjonijiet oħra (19.5%). Infezzjonijiet fungali tal-pulmun ta' wara t-tqeghid fis-suq (kategorija ta' frekwenza mhux magħruf) tinkludi Mikozi pulmonarja u Pnewmocistite jirovecii pulmonite^{*}; u infezzjonijiet batteriċi inkluż Infezzjoni stenotrophomonas ukoll ġew irrappurtati.

^b Tromboċitopenija tinkludi l-PTs irrappurtati li ġejjin: Tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits u Tromboċitopenija^{*}.

^c Newtropsenija tinkludi l-PTs irrappurtati li ġejjin: Newtropsenija, Granuloċitopenija u Tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofil.

^d Anemija tinkludi l-PTs irrappurtati li ġejjin: Anemija u Tnaqqis fl-emoglobina.

^e Lewkopenija tinkludi l-PTs irrappurtati li ġejjin: Lewkopenija u Tnaqqis fl-ghadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm.

^f Panċitopenija tinkludi l-PTs irrappurtati li ġejjin: Panċitopenija u insuffiċjenza tal-mudullun.

^g Limfopenija tinkludi l-PTs irrappurtati li ġejjin: Limfopenija u Tnaqqis fl-ghadd tal-limfoċiti.

^h Reazzjoni relatata mal-infuzjoni tinkludi l-PTs irrappurtati li ġejjin: Reazzjoni relatata mal-infuzjoni, Urtikarja, Sensittività eċċessiva, Bronkospazmu, Sensittività eċċessiva għal medicina u Urtikarja fis-sit tal-injezzjoni[#].

ⁱ Ipergliċemija tinkludi l-PTs irrappurtati li ġejjin: Ipergliċemija u Żieda fil-glukożju fid-demmm[#].

^j Takikardija tinkludi l-PTs irrappurtati li ġejjin: Takikardija, Takikardija tas-sinus, Żieda fir-rata tal-qalb[#], u Takikardija supraventrikulari[#].

^k Emorraġiji tinkludi Emorraġija tas-sistema nervuża ċentrali (5.1%), Emorraġija gastrointestinali ta' fuq (21.3%), Emorraġija gastrointestinali t' isfel (15.2%), Emorraġija taht il-ġilda (28.5%), Emorraġija oħra (32.9%), u Epistassi (28.5%).

- ^l Ipotensjoni tinkludi l-PTs irrappurtati li għejjin: Ipotensjoni u Tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm.
- ^m Ipertensjoni tinkludi l-PTs irrappurtati li għejjin: Ipertensjoni u Żieda fil-pressjoni tad-demmm.
- ⁿ Dispnea tinkludi l-PTs irrappurtati li għejjin: Dispnea u Dispnea eżerzjonali.
- ^o Uġigh addominali tinkludi l-PTs irrappurtati li għejjin: Uġigh addominali, Uġigh addominali t'isfel, Uġigh addominali ta' fuq, Skumdità addominali u Sensittività addominali.
- ^p Stomatite tinkludi l-PTs irrappurtati li għejjin: Infjammazzjoni mukożali, Uġigh orofaringeali, Stomatite, Ulċerazzjoni fil-halq, Uġigh fil-halq, Infafet bil-mukuż fil-halq, Stomatite aftuża, Ulċerazzjoni fl-ilsien, Glossodinjia, Eritema bil-mukuż fil-halq, Glossite[#], u Nfafet orofaringeali[#].
- ^q Żieda fit-transaminases tinkludi l-PTs irrappurtati li għejjin: Żieda fit-transaminases, Korrimment epatoċellulari, Żieda fl-alanine aminotransferase, Żieda fl-aspartate aminotransferase u Żieda fl-enzimi tal-fwied.
- ^r Iperbilirubinemia tinkludi l-PTs irrappurtati li għejjin: Żieda fil-bilirubina fid-demmm u Iperbilirubinemia.
- ^s Marda tal-fwied venookkluziva tinkludi l-PTs irrappurtati li għejjin: Marda venookkluziva u Marda tal-fwied venookkluziva[#].
- ^t Funzjoni epatika anormali tinkludi l-PTs irrappurtati li għejjin: Test tal-funzjoni tal-fwied anormali u funzjoni epatika anormali.
- ^u Raxx tinkludi l-PTs irrappurtati li għejjin: Raxx, Dermatite[#], Dermatite allergika[#], Dermatite bulluża, Dermatite tal-kuntatt, Dermatite esfoljattiva[#], Eruzzjoni tal-medicina, Prurite allergika[#] u Raxx eritematuż[#], Raxx makulari[#], Raxx makulo papulari, Raxx papulari, Raxx pruritu, Raxx vezikulari[#].
- ^v Eritema tinkludi l-PTs irrappurtati li għejjin: Eritema fis-sit tal-katerer, Eritema u Eritema fis-sit tal-infuzjoni[#].
- ^w Deni tinkludi l-PTs irrappurtati li għejjin: Deni, Żieda fit-temperatura tal-ġisem u Ipertermija.
- ^x Edema tinkludi l-PTs irrappurtati li għejjin: Edema, Edema tal-wiċċ, Edema periferali, Wiċċ minfuħ, Edema generalizzata u Edema periorbitali.
- ^y Gheja tinkludi l-PTs irrappurtati li għejjin: Gheja, Astenija, Letarġija u Telqa.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Epatotossicità, inkluz VOD/SOS

Fl-istudju ta' terapija kombinata, ingabru anormalitajiet tal-laboratorju tal-VOD u tal-fwied. Karatterizzazzjoni addizzjonali ta' reazzjonijiet avversi ta' epatotossicità hija pprovduta mill-istudji ta' monoterapija.

Fl-istudju ta' terapija kombinata (N=131), giet irrappurtata VOD f'6 (4.6%) pazjenti waqt jew wara l-kura, 2 (1.5%) minn dawn ir-reazzjonijiet kienu fatali (ara Tabella 5) Ħamsa (3.8%) minn dawn ir-reazzjonijiet ta' VOD seħħew fi 28 jum minn kwalunkwe doża ta' gemtuzumab ozogamicin. Avveniment wiehed ta' VOD seħħ aktar minn 28 jum mill-aħħar doża ta' gemtuzumab ozogamicin; b'1 minn dawn l-avvenimenti li seħħ ftit jiem wara li nbeda l-kors ta' kundizzjonament tal-HSCT. Iż-żmien medjan mill-aħħar doża ta' gemtuzumab ozogamicin għall-bidu ta' VOD kien 9 ijiem (medda: 2-298 jum). VOD giet irrappurtata wkoll f'2 pazjenti li rċiew MYLOTARG bħala terapija ta' segwitu wara rikaduta tal-AML wara kura bil-kimoterapija fil-fergħa tal-kontroll tal-istudju ta' terapija kombinata. Dawn iż-żewġ pazjenti esperjenzaw VOD aktar minn 28 jum mill-aħħar doża ta' gemtuzumab ozogamicin. Wiehed minn dawn il-pazjenti esperjenza VOD 25 jum wara l-HSCT sussegwenti.

Fl-istudju ta' monoterapija B1761031, ma gie rrappurtat l-ebda avveniment ta' VOD għal kwalunkwe pazjent. Madankollu, pazjent wiehed (2.0%) kellu sindrome ta' tnixxija kapillari fatali, b'sintomi konsistenti ma' VOD (axxite u iperbilirubinemia). L-avvenimenti ta' epatotossicità ta' Grad 3 inkludew żieda fil-gamma-glutamyltransferase (4.0%), żieda fl-alanine aminotransferase (2.0%), żieda fl-aspartate aminotransferase (2.0%), ipoalbuminemia (2.0%) u żieda fit-transaminases (2.0%). L-ebda pazjent ma kellu epatotossicità ta' Grad 4 jew Grad 5.

Abbażi ta' analiżi ta' fatturi ta' riskju potenzjali, pazjenti adulti li rċiew MYLOTARG mhux frazzjonat bħala monoterapija, pazjenti li rċiew HSCT qabel l-esponiment għal gemtuzumab ozogamicin kellhom probabbiltà ta' 2.6 darbiet aktar (intervall ta' kunfidenza [CI, *confidence interval*] ta' 95%: 1.448-4.769) li jiżviluppaw VOD meta mqabbel ma' pazjenti mingħajr HSCT qabel kura b'gemtuzumab ozogamicin; pazjenti li rċiew HSCT wara kura b'gemtuzumab ozogamicin kellhom probabbiltà ta' 2.9 darbiet aktar (CI ta' 95%: 1.502-5.636) li jiżviluppaw VOD meta mqabbel ma' pazjenti mingħajr HSCT qabel kura b'gemtuzumab ozogamicin; pazjenti li kellhom indeboliment tal-fwied moderat/sever fil-linja bażi kellhom probabbiltà ta' 8.7 darbiet aktar (CI ta' 95%: 1.879-39.862) li jiżviluppaw VOD meta mqabbel mingħajr indeboliment tal-fwied moderat/sever fil-linja bażi.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal epaptotossicità kif rakkomandat f' sezzjoni 4.4. Il-ġestjoni ta' sinjali jew sintomi ta' effett tossiku fil-fwied tista' teħtieġ interruzzjoni fid-doża, jew twaqqif ta' MYLOTARG (ara sezzjoni 4.2).

Majelosoppressjoni

Fl-istudju ta' terapija kombinata f' pazjenti b' AML *de novo* li ma ġietx ikkurata preċedentement li ġew ikkurati b' doži frazzjonati ta' gemtuzumab ozogamicin flimkien mal-kimoterapija, ġie osservat tnaqqis ta' Grad 3/4 fil-lewkoċiti, fin-newtrofili u fil-plejtlits f' 131 (100%), 124 (96.1%), u 131 (100%) pazjent, rispettivament.

Waqt il-faži ta' induzzjoni, 109 (83.2%) u 99 (75.6%) pazjent kellhom irkupru tal-plejtlits għal għadd ta' 50 000/mm³ u 100 000/mm³, rispettivament. Iż-żmien medjan għal irkupru tal-plejtlits għal għadd ta' 50 000/mm³ u 100 000/mm³ kien 34 u 35 jum, rispettivament. Waqt il-faži ta' konsolidazzjoni 1, 92 (94.8%) u 71 (73.2%) pazjent kellhom irkupru tal-plejtlits għal għadd ta' 50 000/mm³ u 100 000/mm³, rispettivament. Iż-żmien medjan għal irkupru tal-plejtlits għal għadd ta' 50 000/mm³ u 100 000/mm³ kien 32 u 35 jum, rispettivament. Waqt il-faži ta' konsolidazzjoni 2, 80 (97.6%) u 70 (85.4%) pazjent kellhom irkupru tal-plejtlits għal għadd ta' 50 000/mm³ u 100 000/mm³, rispettivament. Iż-żmien medjan għal irkupru tal-plejtlits għal għadd ta' 50 000/mm³ u 100 000/mm³ kien 36.5 u 43 jum, rispettivament.

Tromboċitopenija b' għadd tal-plejtlits < 50 000/mm³ li ppersistiet 45 jum wara l-bidu tat-terapija għal pazjenti li rrispondew (CR u irkupru tal-plejtlits mhux komplut [CRp]) seħhet f' 22 (20.4%) mill-pazjenti. In-numru ta' pazjenti bi tromboċitopenija persistenti baqa' simili fil-korsijiet ta' kura (8 [7.4%] pazjenti fil-faži ta' induzzjoni u 8 [8.5%] pazjenti fil-faži ta' konsolidazzjoni 1 u 10 [13.2%] pazjenti fil-faži ta' konsolidazzjoni 2).

Waqt il-faži ta' induzzjoni, 121 (92.4%) u 118-il (90.1%) pazjent kellhom irkupru tan-newtrofili dokumentat għal ANC ta' 500/mm³ u 1 000/mm³, rispettivament. Iż-żmien medjan għal irkupru tan-newtrofili għal ANC ta' 500/mm³ u 1 000/mm³ kien 25 jum. Fil-faži ta' konsolidazzjoni 1 tat-terapija, 94 (96.9%) pazjent kellhom irkupru tan-newtrofili għal għadd ta' 500/mm³, u 91 (94%) pazjent irkupraw għal għadd ta' 1 000/mm³. Iż-żmien medjan għal irkupru tan-newtrofili għal ANC ta' 500/mm³ u 1 000/mm³ kien 21 u 25 jum, rispettivament. Fil-faži ta' konsolidazzjoni 2 tat-terapija, 80 (97.6%) pazjent kellhom irkupru tan-newtrofili għal għadd ta' 500/mm³, u 79 (96.3%) pazjent irkupraw għal għadd ta' 1 000/mm³. Iż-żmien medjan għal irkupru tan-newtrofili għal ANC ta' 500/mm³ u 1 000/mm³ kien 22 u 27 jum, rispettivament.

Fl-istudju ta' terapija kombinata f' pazjenti b' AML *de novo* li ma ġietx ikkurata preċedentement li ġew ikkurati b' doži frazzjonati ta' gemtuzumab ozogamicin flimkien mal-kimoterapija (N=131), 102 (77.9%) pazjent esperjenzaw infezzjonijiet severi (Grad ≥ 3) tal-kawżalità kollha. Mewt relatata mal-kura minhabba xokk settiku ġiet irrappurtata f' pazjent wiehed (0.8%). Infezzjoni severa fatali ġiet irrappurtata f' 2 (1.53%) pazjenti fil-fergħa ta' MYLOTARG u f' 4 (2.92%) pazjenti fil-fergħa tal-kontroll.

Fl-istudju ta' terapija kombinata (N=131), ir-reazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm/emorraġiċi tal-grad kollha u tal-Grad 3/4 ġew irrappurtati fi 118 (90.1%) u 27 (20.6%) pazjent, rispettivament. Ir-reazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm/emorraġiċi ta' Grad 3 l-aktar frekwenti kienu ematemeži (3.1%), emoptiži (3.1%), u ematurja (2.3%). Reazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm/emorraġiċi ta' Grad 4 ġew irrappurtati f' 4 (3.1%) pazjenti (emorraġija gastrointestinali, emorraġija, u emorraġija alveolari pulmonarja [2 pazjenti]). Reazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm/emorraġiċi ġew irrappurtati fi 3 (2.3%) pazjenti (ematoma ċerebrali, ematoma intrakranjali u ematoma subdurali).

Fl-istudju ta' monoterapija B1761031 (N=50), kienu rrappurtati infezzjonijiet ta' Grad 3/4 f' 10 (20%) pazjenti. L-aktar infezzjonijiet ta' Grad 3/4 irrappurtati b' mod frekwenti (≥ 5.0%) kienu sepsis u pulmonite fi 3 (6.0%) pazjenti, kull wiehed. Sitt (6) (12.0%) pazjenti kellhom infezzjoni ta' Grad 5 (sepsis f' 4 [8.0%], pulmonite atipika, u pulmonite tal-COVID-19 f' pazjent wiehed [2.0%], kull wiehed). L-avvenimenti ta' ħruġ ta' demm/emorraġija ta' kull grad kienu rrappurtati f' 16-il (32.0%)

pazjent. Avvenimenti emorraġiċi ta' Grad 3/4 sehhew f'2 (4.0%) pazjenti (emorraġija gastrika ta' Grad 3 u emorraġija trawmatika intrakranjali ta' Grad 4 f'pazjent wiehed, kull wiehed). Ma gie rrappurtat l-ebda avveniment fatali ta' ħruġ ta' demm/emorraġija.

Il-ġestjoni ta' pazjenti b'infazzjoni severa, ħruġ ta' demm/emorraġija, jew effetti oħra ta' majelosuppressjoni, inkluż newtropenija severa jew tromboċitopenija persistenti, tista' tehtieg dewmien fid-doża jew twaqqif permanenti ta' MYLOTARG (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Immunogeniċità

Bħal kull proteina terapewtika, hemm potenzjal għall-immunogeniċità.

Fl-istudju ta' monoterapija B1761031 f'50 pazjent adult b'AML rikaduta jew refrattorja pożittiva għal CD33, l-antikorp għal kontra l-mediċini (ADA, *anti-drug antibody*) kontra MYLOTARG gie evalwat permezz tal-metodu tal-elettrokemilluminescenza (ECL, electrochemiluminescence). Għal pazjenti li l-kampjuni ADA tagħhom ġew ittestjati pożittivi, gie żviluppat assaġġ ibbażat fuq iċ-ċelluli biex ikejjel l-antikorp newtralizzanti (Nab) kontra MYLOTARG.

L-inċidenza ta' ADA u NAb kienet 6 (12.0%) u 1 (2.0%), rispettivament. Il-preżenza ta' ADA ma kellha l-ebda effetti statistikament sinifikanti jew klinikament rilevanti fuq il-PK tal-antikorp hP67.6 shiħ jew calicheamicin konjugat. L-ebda wiehed mill-pazjenti ma esperjenza anafilassi, sensitività eċċessiva jew konsegwenzi kliniċi oħra relatati ma' ADA. Ma kien hemm l-ebda evidenza li l-preżenza ta' ADA kellha assoċjazzjoni diretta ma' xi problemi potenzjali ta' sigurtà.

L-osservazzjoni tal-ADAs tiddependi hafna mis-sensittività u mill-ispeċifiċità tal-assaġġ. L-inċidenza ta' pożittività tal-antikorp f'assaġġ tista' tiġi influwenzata minn diversi fatturi, inkluż il-metodologija tal-assaġġ, il-konċentrazzjonijiet ta' gemtuzumab ozogamicin li jiċċirkolaw, l-immaniġġjar tal-kampjun, meta jingabar il-kampjun, kuri konkomitanti u l-marda sottostanti. Għal dawn ir-raġunijiet, it-tqabbil tal-inċidenza ta' antikorpi għal gemtuzumab ozogamicin mal-inċidenza ta' antikorpi għal prodotti oħra jista' jkun qarrieqi.

Popolazzjoni pedjatrika

AML li ma gietx ikkurata preċedentement

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' MYLOTARG fit-tfal u fl-adolessenti b'AML li ma gietx ikkurata preċedentement taħt l-età ta' 15-il sena ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 4.2).

Fl-Istudju pedjatriku mitmum ta' Fazi 3 li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, AAML0531 (ara sezzjoni 5.1) ta' gemtuzumab ozogamicin flimkien ma' terapija tal-ewwel linja intensiva f'1 063 tfal (93.7% tal-pazjenti ta' età ta' < 18-il sena) u adulti żgħażaġh (6.3% tal-pazjenti) li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b'AML *de novo* ta' età ta' 0 sa 29 sena, il-profil tas-sigurtà kien simili għal dak osservat fl-istudji l-oħrajn ta' gemtuzumab ozogamicin flimkien ma' kimoterapija intensiva f'pazjenti adulti b'AML *de novo*. Madankollu, l-aħjar doża ta' gemtuzumab ozogamicin għal pazjenti pedjatriċi ma gietx determinata, peress li fl-Istudju AAML0531 waqt it-tieni perjodu ta' intensifikazzjoni wara t-tieni doża ta' gemtuzumab ozogamicin, proporzjon akbar ta' pazjenti fil-fergħa ta' emtuzumab ozogamicin esperjenzaw żmien ta' rkupru tan-newtrofili mdewwem (> 59 jum) meta mqabbel mal-fergħa tal-komparatur (21.0% kontra 11.5%), u aktar pazjenti mietu waqt ir-remissjoni (5.5% kontra 2.8%).

AML rikaduta jew refrattorja

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' MYLOTARG f'pazjenti pedjatriċi b'AML rikaduta jew refrattorja għadhom ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjonijiet 4.1 u 4.2).

Ir-riżultati tas-sigurtà osservati f'rieżami sistemiku tal-letteratura tal-istudji li jevalwaw MYLOTARG f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 5.1), huma ppreżentati fit-Tabella 7.

Tabella 7. Rizultati tas-sigurtà minn rieżami sistemiku tal-letteratura f'pazjenti pedjatriċi b'AML rikaduta jew refrattorja li rëview MYLOTARG

	Monoterapija						Kombinazzjoni ^a					
	MYLOTARG frazzjonat ^b			MYLOTARG mhux frazzjonat ^b			MYLOTARG frazzjonat ^b			MYLOTARG mhux frazzjonat ^b		
	Numru ta' studji	N għal kull studju (firxa)	Rata ^c (%)	Numru ta' studji	N għal kull studju (firxa)	Rata (%)	Numru ta' studji	N għal kull studju (firxa)	Rata (%)	Numru ta' studji	N għal kull studju (firxa)	Rata (%)
VOD	1	6	0	10	5, 30	6.8	2	3, 17	0	5	5, 84	4.4
VOD wara HSCT	Mhux irrappurtati			5	4, 14	19.1	2	3, 8	0	2	12, 28	14.7
Mewt^d	1	6	0	4	6, 29	10.8	Mhux irrappurtati			3	5, 45	6.5
Infezzjoni	5 studji; N għal kull studju (firxa) 12-30; 28.4%						4 studji; N għal kull studju (firxa) 12-84; 42.2%					
Majelosoppressjoni^e	Kważi l-pazjenti kollha (> 90 %) esperjenzaw majelosoppressjoni fost l-istudji											

a: Meta MYLOTARG ingħata f'kombinazzjoni, cytarabine kien parti mill-kombinazzjoni studjata fi 8 minn 9 studji.
b: Dożaġġ frazzjonat jirreferi għal doża ta' MYLOTARG ta' 3 mg/m² f'jiem 1, 4, 7. Dożaġġ mhux frazzjonat jirreferi għal MYLOTARG (doża totali li tvarja bejn 1.8 mg/m² – 9 mg/m²) darbtejn matul iċ-ċiklu mill-inqas b'intervall ta' 14-il jum.
c: Ir-rati fost l-istudji ġew stmati bl-użu tal-ippeżar tal-varjanza inversa b'effetti fissi. Il-proporzjonijiet ġew ittrasformati bl-użu tat-trasformazzjoni tal-arsine doppja ta' Freeman-Tukey qabel ma saret il-kombinazzjoni tal-istudji, u r-rata kkombinata stmata għet ittrasformata lura bl-użu tal-medja armonika tad-daqsijiet tal-kampjuni tal-istudji.
d: Fi żmien 30 jum mill-aħħar doża ta' MYLOTARG.
e: Fejn ġie analizzat, l-irkupru medju (definit bhala 20 x 10⁹/L jew 50 x 10⁹/L għall-plejlits u 0.5 x 10⁹/L għan-newtrofili) kien ivarja minn 42-48 jum għall-plejlits u 30-37 jum għan-newtrofili.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fl-esperjenza klinika ma ġie rappurtat l-ebda każ ta' doża eċċessiva b'MYLOTARG. Doži waħdanin oġġla minn 9 mg/m² f'adulti ma ġewx ittestjati. Il-kura ta' doża eċċessiva ta' MYLOTARG għandha tikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini neoplastiċi, antikorpi monoklonali u antikorpi-mediċini konjugati, antikorpi monoklonali u konjugati ta' antikorpi u mediċini oħrajn, Kodiċi ATC: L01FX02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Gemtuzumab ozogamicin huwa ADC dirett lejn CD33. Gemtuzumab huwa antikorp umanizzat tal-immunoglobulina ta' klassi G sottotip 4 (IgG4) li jagħraf speċifikament is-CD33 tal-bniedem. Il-proporzjon tal-antikorp jagħqad speċifikament mal-antiġen CD33, proteina tal-adeżjoni dipendenti fuq l-aċidu sijalika li tinstab fuq is-superfiċje ta' blasts lewkimiċi majelojdi u ċelluli normali immaturi tan-nisel majelomonocitiku, iżda mhux fuq ċelluli staminali emopojetiċi normali. Il-molekula ż-żgħira, N-acetyl gamma calicheamicin, hija prodott ċitotossiku. N-acetyl gamma calicheamicin tehel b'mod kovalenti mal-antikorp permezz ta' AcBut (4-(4-acetylphenoxy) butanoic acid) linker. Tagħrif mhux kliniku jissuġġerixxi li l-attività kontra l-kanċer ta' gemtuzumab ozogamicin hija minhabba t-tagħqid tal-ADC maċ-ċelluli tal-kanċer li jesprimu s-CD33, segwit mill-internalizzazzjoni tal-kumplex CD33 tal-ADC, u r-rilaxx intracellulari ta' N-acetyl gamma calicheamicin dimethyl hydrazide permezz tal-qtuġh (cleavage) idrolitiku tal-linker. L-attivazzjoni ta' N-acetyl gamma calicheamicin dimethyl

hydrazide tinđuči tkissir tad-DNA b'filament doppju, fejn sussegwentement jigi indott twaqqif tač-čiklu tač-čellula u l-mewt tač-čelluli apoptotičiku.

Is-saturazzjoni ta' perçentwali gholi ta' siti antiġeniçi tas-CD33 hija preżunta li hi meħtieġa biex calicheamicin jasal kollu għač-čelluli blast lewkimiçi. Diversi studji dwar medicina waħda keġlu s-saturazzjoni ta' CD33 wara doża ta' MYLOTARG f'pazjenti b'AML rikaduta u refrattorja. Fl-istudji kollha, ġiet osservata kważi saturazzjoni tas-CD33 periferali massima wara doża ta' MYLOTARG fil-livelli kollha tad-doża ta' 2 mg/m² u aktar, li jissuġġerixxi li doża baxxa ta' gemtuzumab ozogamicin hija biżżejjed biex tgħaqqad is-siti tas-CD33 kollha disponibbli.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju ALFA-0701 ta' pazjenti b'AML de novo li ma ġietx ikkurata preċedentement

L-effikaċja u s-sigurtà ta' MYLOTARG ġew evalwati fi studju ta' Fażi 3 multiċentriku, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label li qabbel iż-żieda ta' MYLOTARG ma' kors ta' induzzjoni ta' kimoterapija standard ta' daunorubicin u cytarabine (DA) kontra DA waħdu. Il-pazjenti eliġibbli kienu ta' età bejn 50 u 70 sena b'AML *de novo* li ma ġietx ikkurata preċedentement (Studju ALFA-0701). Pazjenti b'lewkimja promajeloċitika akuta (APL, AML3) u pazjenti b'AML li tirriżulta minn sindrome majelodisplastiku (MDS, myelodysplastic syndrome) jew AML sekondarja ġew esklużi mill-istudju.

Il-punt aħħari primarju kien sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS - event-free survival). Il-punti aħħarin sekondarji inkludew ir-rati ta' CR u CRp, sopravivenza mingħajr rikaduta (RFS, relapse-free survival), is-sopravivenza globali (OS, overall survival), u s-sigurtà tal-kombinazzjoni DA ma' jew mingħajr MYLOTARG.

B'kollox 271 pazjent ġew magħżula b'mod każwali f'dan l-istudju b'135 għal kura ta' induzzjoni ta' 3+7 DA flimkien ma' doži ta' 3 mg/m² × 3 frazzjonati ta' MYLOTARG u 136 sa 3+7 DA waħdu (ara sezzjoni 4.2). Ġie permiss it-tieni kors ta' terapija ta' induzzjoni b'DA iżda mingħajr MYLOTARG, irrISPettivament mill-fergħa ta' għażla b'mod każwali. Il-pazjenti fi kwalunkwe fergħa li ma rċivewx it-tieni kors ta' terapija ta' induzzjoni u li ma kisbux CR wara l-induzzjoni setgħu jirċievu kors ta' salvataġġ li jikkonsisti f'idarubicin, AraC u fattur stimolanti tal-kolonja tal-granuloċiti (G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor).

Pazjenti b'CR jew CRp irċivew terapija ta' konsolidazzjoni b'2 korsijiet ta' kura inkluz DNR u AraC ma' jew mingħajr MYLOTARG skont l-għażla b'mod każwali inizjali tagħhom. Pazjenti li esperjenzaw remissjoni kienu wkoll eliġibbli għal trapjant alloġeniku. Ġie rakkomandat intervall ta' tal-inqas xahrejn bejn l-aħħar doża ta' MYLOTARG u t-trapjant.

B'mod globali, l-età medjana tal-pazjenti kienet 62 sena (medda 50 sa 70 sena) u hafna mill-pazjenti (87.8%) kellhom status ta' prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkoloġija Kooperattiv tal-Lvant (ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ta' 0 sa 1 fil-linja baži. Il-karatteristiçi fil-linja baži ġew ibbilanċjati bejn il-fergħat ta' kura hlief is-sess peress li ġie rreġistrat perçentwali oġhla ta' rġiel fil-fergħa ta' MYLOTARG (54.8%) milli fil-fergħa ta' DA waħdu (44.1%). B'mod globali, 59.0% u 65.3% tal-pazjenti kellhom marda ta' riskju favorevoli/intermedju dokumentata mill-klassifiki ta' riskju tan-Netwerk ta' Kancer Komprensiv Nazżjonali (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) u mil-LewkimjaNet Ewropea (ELN, European LeukaemiaNet) 2010, rispettivament. L-espressjoni tas-CD33 fuq il-blasts tal-AML minn ċitometrija tal-fluss armonizzata mir-riżultati tal-laboratorju lokali ġiet determinata f'194/271 (71.6%) pazjent globalment. Ftit pazjenti (13.7%) kellhom espressjoni tas-CD33 baxxa (inqas minn 30% tal-blasts).

L-istudju ssodisfa l-oġettiv primarju tiegħu billi wera li MYLOTARG miżjud f'doži frazzjonati (3 mg/m² × 3 doži) mal-kimoterapija ta' induzzjoni standard għal pazjenti b'AML *de novo* li ma ġietx ikkurata preċedentement irriżulta f'titjib statistikament sinifikanti u klinikament sinifikanti fl-EFS. L-EFS medjana kienet 17.3 xhur (CI ta' 95% 13.4-30.0) fil-fergħa ta' MYLOTARG kontra 9.5 xhur (CI

ta' 95% 8.1-12.0) fil-fergħa ta' DA waħdu; proporzjon ta' riksju (HR, hazard proportion) 0.562 (CI ta' 95% 0.415-0.762); p miż-żewġ naħat=0.0002 skont test log-rank. Id-*data* ta' effikaċja mill-istudju ALFA-0701 hija migbura fil-qosor f' Tabella 8, u l-plot Kaplan-Meier għall-EFS huwa muri f' Figura 1.

Tabella 8. Riżultati tal-effikaċja mill-istudju ALFA-0701 (popolazzjoni mITT)

	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabine	daunorubicin + cytarabine
Sopravivenza mingħajr avvenimenti (mill-Investigatur)	N=135	N=136
Numru ta' avvenimenti, n (%)	73 (54.1)	102 (75.0)
EFS medjana f'xhur [CI ta' 95%] ^a	17.3 [13.4-30.0]	9.5 [8.1-12.0]
Probabbiltà ta' EFS ta' sentejn [CI ta' 95%] ^b	42.1 [32.9-51.0]	18.2 [11.1-26.7]
Probabbiltà ta' EFS ta' tliet snin [CI ta' 95%] ^b	39.8 [30.2-49.3]	13.6 [5.8-24.8]
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%] ^c	0.562 [0.415-0.762]	
valur-p ^d	0.0002	
Sopravivenza mingħajr rikaduta (mill- Investigatur)	N=110	N=100
Numru ta' avvenimenti, n (%)	49 (44.5)	66 (66.0)
RFS medjana f'xhur [CI ta' 95%] ^a	28.0 [16.3-NE]	11.4 [10.0, 14.4]
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%] ^c	0.526 [0.362-0.764]	
valur-p ^d	0.0006	
Sopravivenza globali	N=135	N=136
Numru ta' mwiet, n (%)	80 (59.3)	88 (64.7)
OS medjana f'xhur [CI ta' 95%] ^a	27.5 [21.4-45.6]	21.8 [15.5-27.4]
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%] ^c	0.807 [0.596-1.093]	
valur-p ^d	0.1646	
Rata ta' rispons (mill-Investigatur)	N=135	N=136
Rispons globali % [CI ta' 95%] ^e	81.5 [73.89, 87.64]	73.5 [65.28, 80.72]
CR	70.4	69.9
CRp	11.1	3.7
Differenza fir-riskju [CI ta' 95%] ^f	7.95[-3.79, 19.85]	
valur-p ^g	0.1457	

Abbażi tad-definizzjoni primarja ta' EFS: dati ta' avveniment (ma tibdiex l-induzzjoni, rikaduta jew mewt) determinati minn valutazzjoni tal-investigatur.

Il-popolazzjoni mITT inkludiet il-pazjenti kollha li ġew magħżula b'mod każwali, sakemm ma kienx hemm irritar tal-kunsens qabel il-bidu tal-kura u ġew analizzati skont il-fergħa ta' għażla b'mod każwali inizjali.

Abbrevjazzjonijiet: CR=remissjoni shiħa; CRp=remissjoni shiħa b'irkupru tal-plejtlits mhux shiħ; CI=intervall ta' fiduċja; EFS=sopravivenza mingħajr avvenimenti; mITT=intenzjonat biex jikkura modifikat; n=numru; N=numru; NE= ma jistax jiġi stmat; OS=sopravivenza globali; RFS=sopravivenza mingħajr rikaduta.

^a. Medjan stmat bil-metodu Kaplan-Meier; CI bbażat fuq il-metodu Brookmeyer-Crowley bi trasformazzjoni log-log.

^b. Stmat mill-kurva Kaplan-Meier. Probabbiltà (%) ikkalkulata mill-metodu prodott-limitu; CI ikkalkulat mit-trasformazzjoni log-log ta' probabbiltà ta' sopravivenza permezz ta' approssimazzjoni normali u l-formula Greenwood.

^c. Abbażi tal-mudell ta' riskji proporzjonali Cox Kontra daunorubicin + cytarabine.

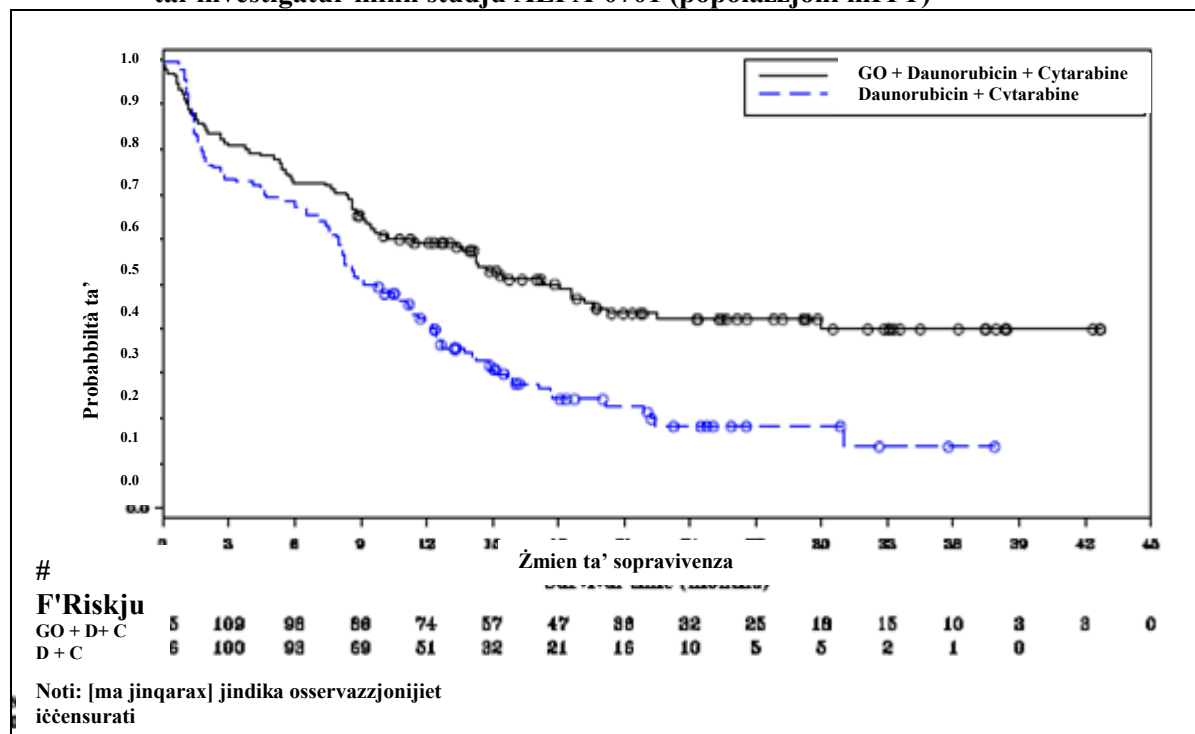
^d. valur-p miż-żewġ naħat mit-test log-rank.

^e. Rispons definit bhala CR+CRp.

^f. Differenza fir-rispons globali; CI bbażat fuq il-metodu Santner u Snell.

^g. Ibbażat fuq test eżatt ta' Fisher.

Figura 1. Plot ta' Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr avvenimenti mill-evalwazzjoni tal-investigatur minn studju ALFA-0701 (popolazzjoni mITT)



Abbrevjazzjonijiet: C=cytarabine; D=daunorubicin; GO=gemtuzumab ozogamicin; mITT=intenzjoni li tittratta modifikata.

Użu f' AML b' ċitogenetiċi ta' riskji avversi

F'analizijiet tas-sottogrupp f' ALFA-0701, iż-żieda ta' MYLOTARG ma' kimoterapija kombinata standard ma tejbtx l-EFS fis-sottogrupp ta' pazjenti li jkollhom ċitogenetiċi ta' riskji avversi (HR 1.11; CI ta' 95%: 0.63, 1.95). EFS analizzata mill-klassifika tar-riskju ċitogenetiku u l-klassifika tar-riskju ċitogenetiku/molekulari hija pprezentata f' Tabella 9 u 10 hawn taht.

Tabella 9. Sopravivenza minghajr avvenimenti mill-evalwazzjoni tal-investigatur skont il-klassifika tar-riskju ta' AML mill-istudju ALFA-0701 (Popolazzjoni mITT)

	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabine	daunorubicin + cytarabine
Ċitogenetiċi (favorevoli/intermedji), N	94	95
Numru ta' avvenimenti, n (%)	44 (46.8)	68 (71.6)
EFS medjana f'xhur [CI ta' 95%] ^a	22.5 [15.5-NE]	11.6 [8.3-13.7]
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%] ^b	0.460 [0.313-0.676]	
valur-p ^c	< 0.0001	
Ċitogenetiċi (mhux favorevoli), N	27	30
Numru ta' avvenimenti, n (%)	23 (85.2)	26 (86.7)
EFS medjana f'xhur [CI ta' 95%] ^a	4.5 [1.1-7.4]	2.8 [1.6-8.7]
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%] ^b	1.111 [0.633-1.949]	
valur-p ^c	0.7151	
ELN (favorevoli/intermedju), N	86	91
Numru ta' avvenimenti, n (%)	40 (46.5)	63 (69.2)
EFS medjana f'xhur [CI ta' 95%] ^a	22.5 [15.5-NE]	12.2 [8.5-14.3]
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%] ^b	0.485 [0.325-0.724]	
valur-p ^c	0.0003	

	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabine	daunorubicin + cytarabine
ELN (hażin/avvers), N	37	36
Numru ta' avvenimenti, n (%)	27 (73.0)	32 (88.9)
EFS medjana f'xhur [CI ta' 95%] ^a	7.4 [3.7-14.3]	4.0 [1.7-8.6]
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%] ^b	0.720 [0.430-1.205]	
valur-p ^c	0.2091	

L-istudju ALFA-0701 ma tfassalx biex jevalwa b'mod propsettiv il-benefiċċju ta' MYLOTARG f'sottogruppi; l-analiżi qed tiġi ppreżentata għal skopijiet deskrittivi biss.

Abbażi tad-definizzjoni primarja ta' EFS: dati ta' avveniment (ma tibdiex l-induzzjoni, rikaduta jew mewt) determinati minn valutazzjoni tal-investigatur.

Il-popolazzjoni mITT inkludiet il-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali, sakemm ma kienx hemm irtirar tal-kunsens qabel il-bidu tal-kura u ġew analizzati skont il-fergħa ta' għażla b'mod każwali inizjali.

Abbrevjazzjonijiet: AML=lewkimja majelojde akuta; CI=intervall ta' fiduċja; EFS=sopravivenza mingħajr avvenimenti; ELN=LewkimjaNet Ewropea; mITT=intenzjonat biex jikkura modifikat; n=numru; N=numru; NE= ma jistax jiġi stmat.

a. Medjan stmat bil-metodu Kaplan-Meier; CI bbażat fuq il-metodu Brookmeyer-Crowley bi trasformazzjoni log-log.

b. Abbażi tal-Mudell ta' Riskji Proporzjonali Cox Kontra daunorubicin + cytarabine.

c. valur-p miż-żewġ naħat mit-test log-rank.

Tabella 10. Sopravivenza globali skont il-klassifiki tar-riskju ta' AML mill-istudju ALFA-0701 (Popolazzjoni mITT)

	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabine	daunorubicin + cytarabine
Ċitogenetiċi (Favorevoli/Intermedji), N	94	95
Numru ta' avvenimenti, n (%)	51 (54.3)	57 (60.0)
EFS medjana f'xhur [CI ta' 95%] ^a	38.6 [24.4 - NE]	26.0 [18.9 - 39.7]
Proporzjon ta' Periklu [CI ta' 95%] ^b	0.747 [0.511-1.091]	
valur-p ^c	0.1288	
Ċitogenetiċi (Mhux favorevoli), N	27	30
Numru ta' avvenimenti, n (%)	24 (88.9)	24 (80.0)
EFS medjana f'xhur [CI ta' 95%] ^a	12.0 [4.2-14.2]	13.5 [9.4-27.3]
Proporzjon ta' Periklu [CI ta' 95%] ^b	1.553 [0.878-2.748]	
valur-p ^c	0.1267	
ELN (Favorevoli/Intermedju), N	86	91
Numru ta' avvenimenti, n (%)	44 (51.2)	53 (58.2)
EFS medjana f'xhur [CI ta' 95%] ^a	45.6 [25.5-NE]	26.9 [19.3-46.5]
Proporzjon ta' Periklu [CI ta' 95%] ^b	0.730 [0.489-1.089]	
valur-p ^c	0.1216	
ELN (Hażin/Avvers), N	37	36
Numru ta' avvenimenti, n (%)	31 (83.8)	29 (80.6)
EFS medjana f'xhur [CI ta' 95%] ^a	13.2 [7.0-18.5]	13.5 [10.8-19.8]
Proporzjon ta' Periklu [CI ta' 95%] ^b	1.124 [0.677-1.867]	
valur-p ^c	0.6487	

L-istudju ALFA-0701 ma tfassalx biex jevalwa b'mod propsettiv il-benefiċċju ta' MYLOTARG f'sottogruppi; l-analiżi qed tiġi ppreżentata għal skopijiet deskrittivi biss.

Il-popolazzjoni mITT inkludiet il-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali, sakemm ma kienx hemm irtirar tal-kunsens qabel il-bidu tal-kura u ġew analizzati skont il-fergħa ta' għażla b'mod każwali inizjali.

AML=lewkimja majelojde akuta; CI=intervall ta' fiduċja; ELN=LewkimjaNet Ewropea; mITT=intenzjonat biex jikkura modifikat; n=numru; N=numru; NE= ma jistax jiġi stmat; OS=Sopravivenza Globali

a. Medjan stmat bil-metodu Kaplan-Meier; CI bbażat fuq il-metodu Brookmeyer-Crowley bi trasformazzjoni log-log.

b. Abbażi tal-Mudell ta' Riskji Proporzjonali Cox Kontra daunorubicin + cytarabine.

c. valur-p miż-żewġ naħat mit-test log-rank.

Popolazzjoni pedjatrika

AML li ma gietx ikkurata preċedentement

Fi studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (COG AAML0531) li evalwa kimoterapija standard wahidha jew kombinata ma' MYLOTARG fi 1 063 tifel/tifla li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b'AML (93.7% tal-pazjenti ta' età ta' < 18-il sena), u adulti żgħażaġh (6.3% tal-pazjenti); l-età medja kienet 8.9 snin (medda: 0-29 sena), pazjenti b'AML *de novo* ġew assenjati b'mod li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali għal jew kimoterapija standard ta' 5 korsijiet wahidha jew għall-istess kimoterapija b'2 doži ta' MYLOTARG (3 mg/m²/doża) mogħtija darba fl-induzzjoni Kors 1 u fl-intensifikazzjoni Kors 2. L-istudju wera li ż-żieda ta' MYLOTARG mal-kimoterapija intensiva tejbet l-EFS (3 snin: 50.6% kontra 44.0%; HR 0.838; CI ta' 95%: 0.706, 0.995; p=0.0431) f'AML *de novo* dovuta għal riskju mnaqqas ta' rikaduta, b'tendenza lejn OS itwal fil-fergħa ta' MYLOTARG li ma kienx statistikament sinifikanti (3 snin: 72.4% kontra 67.6%; HR 0.904; CI ta' 95%: 0.721-1.133; p=0.3799). Madankollu, instab ukoll li giet osservata żieda fl-effett tossiku (mortalità tossika wara r-remissjoni) f'pazjenti b'AML ta' riskju baxx li giet attribwita għan-newtopenija mdewma li seħħet wara li dawn irċievew gemtuzumab ozogamicin waqt Kors 2 ta' intensifikazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). B'mod ġenerali, 29 (5.5%) tal-pazjenti fil-fergħa ta' MYLOTARG u 15-il pazjent (2.8%) fil-fergħa tal-komparatur mietu matul remissjoni. Għalhekk, l-aħjar doża ta' gemtuzumab ozogamicin għal pazjenti pedjatriki ma gietx determinata (ara sezzjoni 4.2).

AML rikaduta jew refrattorja

Twettag rieżami sistemiku tal-letteratura tal-istudji biex jiġi evalwat MYLOTARG f'pazjenti pedjatriki b'AML rikaduta jew refrattorja, li inkluda 454 pazjent li kienu qed jirċievu MYLOTARG jew bħala monoterapija (dożaġġ wieħed jew frazzjonat) jew bħala terapija kkombinata minn 16-il studju ppubblikat flimkien mal-Istudju ta' Access Estiż tal-Istati Uniti (*US Expanded Access Study*) (ara sezzjoni 4.8). Id-daqs medju tal-istudju kien ta' 15-il pazjent, b'medda ta' 5-105 pazjenti. L-etajiet minimi u massimi globali varjaw minn 0 snin sa 22.3 snin, b'età medjana globali ta' 8.7 snin fiż-żmien tat-trattament.

Il-maġġoranza tal-istudji saru f'kuntest ta' użu kompassjonat (70.6%). MYLOTARG ingħata bħala monoterapija f'47.1%, parti minn kombinazzjoni fi 23.5%, u fiż-żewġ kuntesti f'29.4% tal-istudji. Id-dożaġġ totali ta' MYLOTARG varja minn 1.8 mg/m² għal 9 mg/m². Meta MYLOTARG ingħata f'kombinazzjoni, intuża dożaġġ ibbażat fuq cytarabine fi 8 mid-9 studji. Fi 23.5% tal-istudji, il-maġġoranza tal-pazjenti rċievew doži frazzjonati (3 mg/m² f'Jiem 1, 4, 7) ta' MYLOTARG, waqt li f'35.3% tal-istudji ngħataw doži oġhla minn 3 mg/m². MYLOTARG ingħata bħala trattament ta' induzzjoni fil-maġġoranza tal-istudji (82.4%).

Bil-monoterapija ta' MYLOTARG, ir-rata ta' rispons (CR/CRp/CRi; medja peżata fost l-istudji) kienet ta' 33.3% b'dożaġġ frazzjonat (studju wieħed) u 24.3% b'dożaġġ mhux frazzjonat (9 studji). Fil-kuntest ta' kombinazzjoni, ir-rata ta' rispons kienet ta' 49.0% b'MYLOTARG mhux frazzjonat (3 studji) u 38.8% b'MYLOTARG frazzjonat (2 studji).

Informazzjoni tas-sigurtà dwar majelosoppressjoni, infezzjonijiet, VOD globali u VOD wara HSCT, u mewt, li huma avvenimenti avversi magħrufa ta' MYLOTARG (ara sezzjoni 4.8 u Tabella 7), inkisbet mil-letteratura.

Il-limitazzjonijiet ta' din l-analiżi jinkludu d-daqs żgħir tal-kampjun ta' xi studji, l-eterogeneità tal-istudji, u n-nuqqas ta' *data* tal-kontroll f'dan il-kuntest.

Elettrofizjoloġija tal-qalb

L-effett ta' MYLOTARG fuq l-intervall QT ikkoreġut ġie evalwat fl-istudju ta' monoterapija B1761031, f'50 pazjent adult b'AML rikaduta jew refrattorja pożittiva għal CD33.

F'koncentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plażma, l-akbar bidla medja fl-intervall QTcF mil-linja bażi kienet 5.10 msec (CI ta' 90%: 2.15, 8.06 msec). Ma kien hemm l-ebda pazjent b'żieda massima ta' QTcF mil-linja bażi ta' > 60 msec u l-ebda pazjent ma kellu QTcF > 480 msec. Avveniment wieħed (1) kull wieħed ta' fibrillazzjoni atrijali (Grad 3) u takikardija supraventrikulari (Grad 3) sehhew fl-istess pazjent. Ma gie rrapportat l-ebda avveniment avvers ta' konduzzjoni tal-qalb ta' Grad 4 jew Grad 5.

Skont l-analiżi tal-intervall tal-QtC mal-koncentrazzjoni, il-bidla medjana mistennija fil-QtCf mil-linja bażi għall-antikorp hP67.6 sħiħ kienet 0.842 msec (CI ta' 95%: -1.93, 3.51 msec) fis-C_{max} medja osservata fil-plażma. Għal calicheamicin mhux konjugat, il-bidla medjana mistennija fil-QtCf mil-linja bażi kienet 0.602 msec (CI ta' 95%: 2.17, 2.72 msec) fis-C_{max} approssimattiva osservata fil-plażma wara l-ghoti tal-kors ta' dożaġġ rakkomandat ta' MYLOTARG.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Gemtuzumab ozogamicin huwa konjugat ta' mediċina tal-antikorpi (ADC) magħmul minn antikorp monoklonali dirett lejn CD33 (hP67.6) li huwa marbut b'mod kovalenti mal-aġent ċitotossiku N-acetyl-gamma calicheamicin. Il-farmakokinetika (PK) ta' gemtuzumab ozogamicin hija deskritta billi jitkejlu l-karatteristiċi tal-PK tal-antikorp (hP67.6) kif ukoll id-derivattivi ta' calicheamicin totali konjugati u mhux konjugati.

Data klinika dwar il-PK ingabret wara kors ta' dożaġġ ta' monoterapija (3 mg/m² sa kunjett wieħed ta' 5 mg f' Jiem 1, 4, 7) b'MYLOTARG. L-esponimenti kif imkejla bil-medja ġeometrika tal-AUC₃₃₆ u s-C_{max} wara diversi doži b'calicheamicin konjugat u antikorp hP67.6 sħiħ kienu 461 500 pg hr/mL u 11 740 pg/mL u 26 820 ng hr/mL u 585.6 ng/mL, rispettivament. Id-*data* dwar il-PK b'calicheamicin mhux konjugat mhux qed tiġi ppreżentata minhabba kwistjonijiet ta' instabilità fil-plażma.

Distribuzzjoni

In vitro, it-tagħqid ta' N-acetyl gamma calicheamicin dimethyl hydrazide mal-proteini tal-plażma tal-bniedem huwa madwar 97%. *In vitro*, N-acetyl gamma calicheamicin dimethyl hydrazide huwa substrat ta' glikoproteina-P (P-gp). Fil-pazjenti, il-volum totali ta' distribuzzjoni tal-antikorp hP67.6 (total ta' V1 [13.0 L] u V2 [6.91 L]) instab li kien madwar 20 L.

Bijotrasformazzjoni

Il-passaġġ metaboliku primarju ta' gemtuzumab ozogamicin huwa antiċipat li jkun ir-rilaxx idrolitiku ta' N acetyl gamma calicheamicin dimethyl hydrazide. Studji *in vitro* wrew li N-acetyl gamma calicheamicin dimethyl hydrazide jiġi metabolizzat b'mod estensiv, primarjament permezz ta' tnaqqis mhux enzimatiċu tal-frazzjoni tad-disulphide. L-attività (iċ-ċitotossicità) tal-metaboliti li jirriżultaw hija mistennija li tiġi attenwata b'mod sinifikanti.

Interazzjonijiet mediċinali

Effett ta' prodotti mediċinali ohra fuq gemtuzumab ozogamicin

In vitro, N-acetyl gamma calicheamicin dimethyl hydrazide jiġi primarjament metabolizzat permezz ta' tnaqqis mhux enzimatiċu. Għalhekk, l-ghoti flimkien ta' gemtuzumab ozogamicin ma' inibituri jew indutturi taċ-ċitokromu P450 (CYP) jew uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) l-enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina x'aktarx li mhux se jbiddu l-esponiment għal N-acetyl gamma calicheamicin dimethyl hydrazide.

Abbażi tal-analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni (PK), il-kombinazzjoni ta' gemtuzumab ozogamicin ma' hydroxyurea, DNR, u AraC mhix imbassa li tikkawża tibdil klinikament sinifikanti fil-PK ta' hP67.6 jew calicheamicin mhux konjugat.

Effett ta' gemtuzumab ozogamicin fuq prodotti mediċinali ohra

Effett fuq sottostrati tas-CYP

In vitro, N-acetyl gamma calicheamicin dimethyl hydrazide u gemtuzumab ozogamicin kellhom potenzjal baxx li jinibixxu l-attivitajiet ta' CYP1A2, CYP2A6 (ittestjat biss permezz ta' gemtuzumab ozogamicin), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, u CYP3A4/5 b'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. *In vitro*, N-acetyl gamma calicheamicin dimethyl hydrazide u gemtuzumab ozogamicin kellhom potenzjal baxx li jinduċu l-attivitajiet ta' CYP1A2, CYP2B6, u CYP3A4 b'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Effett fuq sottostrati ta' UGT

In vitro, N-acetyl gamma calicheamicin dimethyl hydrazide kellu potenzjal baxx li jinduċi l-attivitajiet ta' UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, u UGT2B7 b'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Effett fuq sottostrati ta' trasportaturi tal-mediċini

In vitro, N-acetyl gamma calicheamicin dimethyl hydrazide kellu potenzjal baxx li jinduċi l-attivitajiet ta' P-gp, proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein), pompa ta' esportazzjoni tal-melħ tal-bila (BSEP, bile salt export pump), proteina assoċjata mar-reżistenza għal ħafna mediċini (MRP, multidrug resistance-associated protein) 2, proteina ta' estrużjoni ta' ħafna mediċini u tat-tossini (MATE, multidrug and toxin extrusion protein)1 u MATE2K, trasportatur anjoniku organiku (OAT)1 u OAT3, trasportatur katjoniku organiku (OCT)1 u OCT2, u trasportaturi ta' polypeptide trasportanti anjoniku organiku (OATP)1B1 u OATP1B3 b'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Effett fuq mediċini kimoterapewtiċi mogħtija flimkien

Abbażi tal-analiżijiet farmakokinetiċi (PK) tal-popolazzjoni, il-kombinazzjoni ta' gemtuzumab ozogamicin ma' DNR u AraC mhijiex imbassa li se tikkawża tibdil klinikament sinifikanti fil-PK ta' dawn il-mediċini.

Eliminazzjoni

Il-PK ta' gemtuzumab ozogamicin kienet ikkaratterizzata b'mod sinifikanti minn mudell b'2 kompartimenti b'komponenti ta' tneħħija lineari u dipendenti fuq il-ħin. F'50 pazjent b'AML rikaduta jew refrattorja wara kors ta' dożaġġ ta' monoterapija (3 mg/m² sa kunjett wiehed ta' 5 mg f'Jiem 1, 4, 7) ta' MYLOTARG, it-tneħħija tal-antikorp hP67.6 sħiħ kienet 0.288 L/h, u l-half-life tal-eliminazzjoni terminali (t_{1/2}) giet stmata li kienet ta' 96.6 sigħat.

Farmakokinetika fi gruppi speċifiċi ta' individwi jew pazjenti

Età, razza u sess

Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, l-età, ir-razza, u s-sess ma affettwawx b'mod sinifikanti d-dispożizzjoni ta' inotuzumab ozogamicin

Indeboliment tal-fwied

Ma twettaq l-ebda studju PK formali ta' gemtuzumab ozogamicin f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, it-tneħħija ta' gemtuzumab ozogamicin (antikorp hP67.6 u calicheamicin mhux konjugat) mhix mistennija li tiġi affettwata minn status ta' indeboliment tal-fwied ħafif, kif definit mill-Grupp ta' Ħidma ta' Disfunzjoni tal-Organi tal-Istitut tal-Kanċer Nazzjonali (NCI ODWG, National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group). L-analiżi inkludiet 405 pazjent fil-kategoriji tal-istatus ta' indeboliment ta' NCI ODWG li ġejjin: ħafif (B1, n=58 u

B2, n=19), moderat (C, n=6), u funzjoni epatika normali (n=322) (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq l-ebda studju tal-PK formali ta' gemtuzumab ozogamicin fuq pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Abbaži tal-analiżi PK tal-popolazzjoni f'406 pazjent, it-tneħħija ta' gemtuzumab ozogamicin f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (tneħħija tal-kreatinina [CL_{cr}] 60-89 mL/min; n=149) jew b'indeboliment tal-kliewi moderat (CL_{cr} 30-59 mL/min; n=47), kienet simili għal pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali ($CL_{cr} \geq 90$ mL/min; n=209). Il-PK ta' gemtuzumab ozogamicin ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever.

Popolazzjoni pedjatrika

Ir-riżultati tal-immudellar tal-popolazzjoni wrew li l-imġiba tal-PK ta' gemtuzumab ozogamicin (antikorp hP67.6 u calicheamicin mhux konjugat) hija simili bejn pazjenti tal-AML adulti u pedjatriċi wara l-kors tad-dożagġ ta' 9 mg/m²

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Effett tossiku minn doži ripetuti

L-effetti tossiċi ewlenin sehħew fil-fwied, fil-mudullun u fl-organi tal-limfojde, fil-parametri tal-ematologija (tnaqqis fil-massa RBC u fl-għadd tal-WBC, prinċipalment limfoċiti), fil-kliewi, fl-għajnejn u fl-organi riproduttivi tar-raġel u tal-mara. L-effetti fuq il-fwied, il-kliewi u l-organi riproduttivi tar-raġel, u fuq it-tessut tal-limfojde fix-xadini (madwar 18-il darba għall-firien, u 36 darba għax-xadini, l-esponiment kliniku tal-bniedem wara t-tielet doża tal-bniedem ta' 3 mg/m² abbaži tal-AUC₁₆₈) ma kinux riversibbli. L-effetti fuq l-organi riproduttivi tal-mara u fuq l-għajnejn fix-xadini kienu avversi fl-istudju ta' 12-il ġimgħa (madwar 193 u 322 darba, rispettivament, l-esponiment kliniku tal-bniedem wara t-tielet doża tal-bniedem ta' 3 mg/m² abbaži tal-AUC₁₆₈). Ir-rilevanza tas-sejbiet iriversibbli fl-annimali għall-bnedmin hija incerta. Ġew osservati effetti fuq is-sistema nervuża f'annimali wara l-għoti ta' MYLOTARG. Ġew identifikati bidliet fis-sistema nervuża fil-firien b'konjugati oħra tal-antikorp-calicheamicin.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Gemtuzumab ozogamicin instab li huwa klastogeniku. Dan huwa konsistenti mal-induzzjoni magħrufa tat-tkissir tad-DNA minn calicheamicin u antibijotiċi enediyne ta' kontra t-tumur oħra. N-acetyl gamma calicheamicin DMH (iċ-ċitotossinu rilaxxat) instab li huwa mutaġeniku u klastogeniku.

Karċinogeniċità

Ma twettqux studji dwar il-karċinogeniċità formali b'gemtuzumab ozogamicin. Fi studji dwar l-effett tossiku, il-firien żviluppaw leżjonijiet preneoplastiċi (iperplasja taċ-ċelluli ovali minima sa ħafifa) fil-fwied madwar 54 darba l-esponiment kliniku tal-bniedem wara t-tielet doża tal-bniedem ta' 3 mg/m² abbaži tal-AUC₁₆₈. Ma ġiet osservata l-ebda leżjoni preneoplastika jew neoplastika fix-xadini sa madwar 115-il darba l-esponiment kliniku tal-bniedem wara t-tielet doża tal-bniedem ta' 3 mg/m² abbaži tal-AUC₁₆₈. Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet f'annimali għall-bnedmin hija incerta.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fi studju dwar il-fertilità tal-firien nisa ġew osservati numri ftit aktar baxxi ta' korpi luteu u żieda fl-embrijoletali fil-preżenza ta' effett tossiku għall-omm (madwar 9.7 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem wara t-tielet doża tal-bniedem ta' 3 mg/m² abbaži tal-AUC₁₆₈). Ġew osservati effetti fuq l-

apparat riproduttiv ta' xadini nisa fl-istudju ta' 12-il ġimgħa (atrofija tal-ovarju, utru, u ċerviċi; madwar 193 darba l-esponiment kliniku tal-bniedem wara t-tielet doża ta' 3 mg/m²).

Fi studju dwar il-fertilità tar-raġel, effetti fuq ir-riproduzzjoni tar-raġel inkludew spermatogonja u spermatoċiti aktar baxxi, tnaqqis fl-ispermatidi testikolari u fl-isperma tal-epididimu, vakwolazzjoni tan-nukleu fl-ispermatidi, u/jew dehra ta' ċelluli ġganti. Sejbiet addizzjonali inkludew effetti fuq it-testikoli, l-epididimi u l-glandola mammarja kif ukoll il-fertilità. Meta l-firien irġiel reġġu tgħammru wara perjodu ta' ebda dożaġġ ta' 9 ġimgħat, l-effetti fuq l-isperma u l-fertilità kienu aghar iżda kien hemm irkupru potenzjali tal-ispermatogonja u l-ispermatoċiti aktar baxxi fit-testikoli. L-effetti fuq l-organi riproduttivi tar-raġel kienu parzjalment reversibbli jew mhux reversibbli (ara sezzjoni 4.6). Ġew osservati effetti riproduttivi tar-raġel (testikoli, epididimu, bżiežaq seminali) fix-xadini b' madwar 66 darba l-esponiment kliniku tal-bniedem wara t-tielet doża ta' 3 mg/m².

Fi studju dwar it-tossiċità għall-embrijun u l-fetu, ġew osservati piż tal-ġisem tal-fetu aktar baxx, inċidenza oghla ta' kustilji mhux dritti tal-fetu u inċidenza aktar baxxa ta' ossifikazzjoni skeletali. Żieda fl-embrijoletalità u fl-anomaliji morfologiċi tal-fetu inkludew malformazzjonijiet diġitali, nuqqas tal-arka aortika, anomaliji fl-għadam twil fis-saqajn ta' quddiem, skapula deformata, nuqqas ta' ċentrum vertebrali u sternebrae magħqudin ma' xulxin. Iż-żieda fl-embrijoletalità ġiet osservata wkoll fil-preżenza ta' effett tossiku għall-omm. L-aktar doża baxxa b'effetti fuq l-embrijun u l-fetu korrelat ma' 9.7 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem wara t-tielet doża tal-bniedem ta' 3 mg/m² abbażi tal-AUC₁₆₈ (ara sezzjoni 4.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Dextran 40
Sucrose
Sodium chloride
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Disodium hydrogen phosphate anhydrous

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

5 snin

Soluzzjoni rikostitwita u dilwita

Ipproteġi s-soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti ta' MYLOTARG mid-dawl. Is-soluzzjonijiet għandhom jintużaw immedjatament. Tiffriżax is-soluzzjoni rikostitwita jew dilwita.

Jekk il-prodott ma jkunx jista' jintuża immedjatament:

- Wara r-rikostituzzjoni, il-kunnett originali jista' jinħażen sa 16-il siegħa fi friġġ (2°C–8°C) jew sa 3 sigħat f'temperatura ambjentali (taħt 30°C).
- Is-soluzzjoni dilwita tista' tinħażen sa 18-il siegħa fi friġġ (2°C–8°C) u sa 6 sigħat f'temperatura ambjentali (taħt 30°C). Il-ħin permess f'temperatura ambjentali (taħt 30°C) jinkludi l-ħin meħtieġ biex tiġi ppreparata s-soluzzjoni dilwita, il-ħin għall-ekwilibrazzjoni, jekk tkun

meħtieġa, u l-hin għall-għoti lill-pazjent. Il-hin massimu mill-preparazzjoni tas-soluzzjoni dilwita sal-għoti m'għandux jaqbeż l-24 siegħa.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen il-kunjett fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 kulur l-ambra, b'tapp tal-gomma tal-butyl u sigill irbattut b'għatu tat-tip flip off li fih 5 mg gemtuzumab ozogamicin.

Kull kartuna fiha kunjett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Uża teknika asettika xierqa għall-proċeduri ta' rikostituzzjoni u ta' dilwizzjoni. MYLOTARG huwa sensitiv għad-dawl u għandu jiġi protett minn dawl ultravjola waqt ir-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni u l-għoti.

Rikostituzzjoni

- Ikkalkula d-doża (mg) ta' MYLOTARG meħtieġa.
- Qabel ir-rikostituzzjoni, halli l-kunjett jilhaq temperatura ambjentali (taħt 30 C) għal madwar 5 minuti. Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 5 mg b'5 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet biex tikseb soluzzjoni li tintuża darba ta' 1 mg/mL ta' gemtuzumab ozogamicin.
- Dawwar bil-mod il-kunjett biex tgħin it-tidwib. Thawdux.
- Spezzjona s-soluzzjoni rikostitwita għall-partikuli u l-iskulurament. Is-soluzzjoni rikostitwita jista' jkollha f'it partikuli bojod għal bojod jagħtu fl-isfar, opaki għal translucidi, u amorfużi bħall-fibra.
- MYLOTARG ma fih l-ebda preservattiv batterjostatiku. Jekk is-soluzzjoni rikostitwita ma tkunx tista' tintuża immedjatament, din tista' tinħażen fil-kunjett originali sa 16-il siegħa fi friġġ (2°C–8°C) jew sa 3 sigħat f' temperatura ambjentali (taħt 30°C). Ilqa' mid-dawl u tagħmlux fil-friża.

Dilwizzjoni

- Ikkalkula l-volum meħtieġ ta' soluzzjoni rikostitwita meħtieġ biex tinkiseb id-doża xierqa skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent. Iġbed dan l-ammont mill-kunjett billi tuża siringa. Il-kunjetti ta' MYLOTARG fihom 5 mg ta' prodott mediċinali bl-ebda mili żejjed. Meta jiġi rikostitwit għal konċentrazzjoni ta' 1 mg/mL skont l-istruzzjonijiet, il-kontenut li jinġibed tal-kunjett huwa 4.5 mg (4.5 mL). Ilqa' mid-dawl. Armi kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita mhux użata li tithalla fil-kunjett.
- Id-doži għandhom jithalltu f'konċentrazzjoni bejn 0.075 mg/mL sa 0.234 mg/mL skont l-istruzzjonijiet li ġejjin:
 - Doži inqas minn 3.9 mg għandhom jithejjew għal għoti b'siringa. Żid is-soluzzjoni rikostitwita ta' MYLOTARG f'siringa b'soluzzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni għal konċentrazzjoni finali bejn 0.075 mg/mL sa 0.234 mg/mL. Ilqa' mid-dawl.
 - Doži ikbar jew daqs 3.9 mg għandhom jiġu dilwiti f'siringa jew f'borża għal ġol-vini f'volum xieraq ta' soluzzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni sabiex tiġi żgurata konċentrazzjoni finali bejn 0.075 mg/mL sa 0.234 mg/mL. Ilqa' mid-dawl.
- Aqleb bil-mod ta' taħt fuq il-kontenitur tal-infużjoni biex thallat is-soluzzjoni dilwita. Thawdux.

- Wara d-dilwizzjoni b'soluzzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni, is-soluzzjoni ta' MYLOTARG għandha tiġi infuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, is-soluzzjoni dilwita tista' tinħażen sa 18-il siegħa fi friġġ (2°C–8°C) u sa 6 sigħat f'temperatura ambjentali (taħt 30°C). Il-ħin permess f'temperatura ambjentali (taħt 30°C) jinkludi l-ħin meħtieġ biex tiġi ppreparata s-soluzzjoni dilwita, il-ħin għall-ekwilibrizzjoni, jekk tkun meħtieġa, u l-ħin għall-għoti lill-pazjent. Il-ħin massimu mill-preparazzjoni tas-soluzzjoni dilwita sal-għoti m'għandux jaqbez l-24 siegħa. Ilqas mid-dawl u tagħmlux fil-friża.
- Huwa rakkomandat li l-kontenitur tal-infużjoni jsir minn polyvinyl chloride (PVC) b'DEHP, ethylene vinyl acetate (EVA) jew polyolefin (polypropylene u/jew polyethylene).

Għoti

- Il-filtrazzjoni tas-soluzzjoni hija meħtieġa. Għall-infużjoni ta' MYLOTARG għandu jintuża filtru f'linja, bi twaħħil baxx mal-proteini ta' 0.2 mikron tal-polyethersulphone (PES).
- Id-dożi mogħtija bis-siringa għandhom jutilizzaw linji ta' infużjoni ta' toqob żgħar (microbore) b'filtru f'linja, bi twaħħil baxx mal-proteini ta' 0.2 mikron tal-polyethersulphone (PES).
- Waqt l-infużjoni, il-borża ġol-vini jew is-siringi għandhom jiġu protetti mid-dawl permezz ta' għata li timblokka d-dawl (inkluż dawl ultravjola). Il-linja tal-infużjoni m'hemmx għalfejn tiġi protetta mid-dawl.
- Infuża s-soluzzjoni dilwita għal sagħtejn. L-infużjoni trid titlesta qabel it-tmiem tal-ħażna permessa ta' 6 sigħat tas-soluzzjoni dilwita f'temperatura ambjentali (taħt 30°C).
- Huma rakkomandati linji tal-infużjoni magħmula minn PVC (DEHP jew li ma jkunx fih DEHP), polyurethane jew polyethylene.

Thallatx MYLOTARG ma' jew tagħtih bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħra.

Ara wkoll sezzjoni 6.3 għal informazzjoni dwar id-dilwizzjoni, il-ħażna u l-infużjoni.

Rimi

Għandhom jintużaw proċeduri ta' rimi ta' skart tossiku preskritti għal prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1277/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' April 2018
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC
401 North Middletown Road
Pearl River, New York 10965
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

MYLOTARG 5 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
gemtuzumab ozogamicin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 5 mg gemtuzumab ozogamicin.
Wara r-rikostituzzjoni kull kunnett fih 1 mg/mL ta' gemtuzumab ozogamicin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Dextran 40, sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate anhydrous.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
kunnett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal gol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Ahżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1277/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

MYLOTARG 5 mg trab għal konċentrat
gentuzumab ozogamicin
Għal użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

5 mg

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHALL-UTENT

MYLOTARG 5 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni gemtuzumab ozogamicin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum MYLOTARG u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata MYLOTARG
3. Kif se jingħata MYLOTARG
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen MYLOTARG
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum MYLOTARG u għalxiex jintuża

MYLOTARG fih is-sustanza attiva gemtuzumab ozogamicin, medicina kontra l-kanċer, li hija magħmula minn antikorp monoklonali marbut ma' sustanza intenzjonata biex toqtol iċ-ċelluli tal-kanċer. Din is-sustanza tasal għaċ-ċelluli tal-kanċer permezz tal-antikorp monoklonali. Antikorp monoklonali huwa proteina li tagħraf ċerti ċelluli tal-kanċer.

MYLOTARG jintuża biex jikkura ċertu tip ta' kanċer tad-demem imsejjaħ lewkimja majelojda akuta (AML) li fih il-mudullun jagħmel ċelluli bojod tad-demem mhux normali. MYLOTARG huwa intenzjonat għall-kura ta' AML għal pazjenti ta' 15-il sena u aktar li ma ppruvawx kuri oħra. MYLOTARG mhuwiex għal użu f'pazjenti b'tip ta' kanċer imsejjaħ lewkimja promajelocitika akuta (APL, acute promyelocytic leukaemia).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata MYLOTARG

M'għandekx tingħata MYLOTARG jekk inti:

- allergiku għal gemtuzumab ozogamicin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Meta tirċievi din il-medicina għall-ewwel darba u matul il-kors tal-kura, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti:

- **għandek jew qatt kellek problemi tal-fwied:** Waqt jew wara l-kura, MYLOTARG jista' jikkawża kundizzjoni li hija potenzjalment ta' periklu għall-hajja msejjaħ marda venookklużiva tal-fwied, li fiha l-vini tad-demem fil-fwied issirilhom ħsara u jiġu ostakolati minn emboli tad-demem, li tista' twassal għal żamma tal-fluwidu, żieda mgħagġla fil-piż, żieda fid-daqs tal-fwied (li tista' tkun bl-uġiġh), u axxite (akkumulazzjoni eċċessiva ta' fluwidu fil-kavità addominali).
- **reazzjoni allergika:** ikollok hoss ta' tisfir irqiq għoli ħafna waqt li tiegħu n-nifs (tharhir), ikollok diffikultà biex tiegħu n-nifs, qtugħ ta' nifs jew sogħla bi jew mingħajr mukus, ħorriqija, ħakk, nefha, jew ikollok id-deni jew dehriet ta' bard (sinjali ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni) waqt jew ftit wara l-infużjoni ta' MYLOTARG.
- **infezzjoni:** għandek jew taħseb li għandek, infezzjoni, tiżviluppa dehriet ta' bard jew tertir, jew thossok sħun(a), jew ikollok id-deni. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jkunu ta' periklu għall-hajja.

- **ħruġ ta' demm:** ikollok ħruġ ta' demm mhux tas-soltu, ħruġ ta' demm mill-ħanek, titbenġel malajr jew tinfaġ fuq bażi regolari.
- **anemija:** ikollok uġiġħ ta' ras, thossok għajjen(a), ikollok sturdament, jew tidher pallidu(a).
- **reazzjoni għall-infużjoni:** waqt l-infużjoni ta' MYLOTARG jew ftit wara tesperjenza sintomi bħal sturdament, tnaqqis fl-awrina, konfużjoni, rimettar, dardir, nefha, qtuġħ ta' nifs, jew disturbu tar-ritmu tal-qalb (din tista' tkun kumplikazzjoni potenzjalment ta' periklu għall-ħajja magħrufa bħala sindrome ta' liżi tat-tumur).

Tfal u adolexxenti

MYLOTARG m'għandux jintuża fit-tfal u fl-adolexxenti ta' età inqas minn 15-il sena għax hemm *data* limitata disponibbli f'din il-popolazzjoni.

Mediċini oħra u MYLOTARG

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta ta' tabib u mediċini li ġejjin mill-ħxejjex.

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier tiegħek qabel tinghata din il-mediċina.

Għandek tevita li toħroġ tqila jew li ssir missier minħabba effetti avversi potenzjali fuq it-tarbija. In-nisa għandhom jużaw 2 metodi ta' kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal tal-inqas 7 xhur wara l-aħħar doża tal-kura. L-irġiel għandhom jużaw 2 metodi ta' kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal tal-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża tal-kura. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti jew is-sieħba tiegħek toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.

Fittex parir dwar il-preservazzjoni tal-fertilità qabel il-kura.

Jekk teħtieġ kura b'MYLOTARG, għandek twaqqaf it-treddiġ waqt il-kura u għal tal-inqas xahar wara l-kura. Tkellem mat-tabib tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thoss għeja mhux tas-soltu, sturdament jew ikollok uġiġħ ta' ras (dawn huma effetti sekondarji komuni hafna ta' MYLOTARG), m'għandekx issuq jew thaddem il-magni.

MYLOTARG fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

3. Kif se jinghata MYLOTARG

- Tabib jew infermier se jagħtuk MYLOTARG permezz ta' dripp ġol-vina tiegħek (infużjoni ġol-vini) gradwalment fuq medda ta' saġhtejn
- It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar id-doża korretta.
- Jekk ikollok ċerti effetti sekondarji, it-tabib jew l-infermier tiegħek jista' jibdel id-doża tiegħek, jinterrompi, jew iwaqqaf kompletament il-kura b' MYLOTARG.
- It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża skont ir-rispons tiegħek għall-kura.
- It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmi waqt il-kura biex jiċċekkja għal effetti sekondarji u għar-rispons għall-kura.
- Qabel ma tirċievi MYLOTARG, inti se tinghata mediċini biex jgħinu jnaqqsu sintomi bħal deni u dehxieta ta' bard, magħrufa bħala reazzjonijiet għall-infużjoni, waqt u ftit wara l-infużjoni b'MYLOTARG.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi wħud mill-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jistgħu jseħħu waqt jew wara l-kura b'MYLOTARG. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin (ara wkoll sezzjoni 2 "X'għandek tkun taf qabel ma tinghata MYLOTARG"):

- **Problemi tal-fwied**

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok żieda fil-piż mgħaġġla, thoss uġiġh fin-naħa tal-lemin ta' fuq ta' żaqkek, akkumulazzjoni ta' fluwidu li tikkawża nefha addominali. It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demmm u jsib anormalitajiet fit-testijiet tad-demmm tal-fwied, li jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni potenzjalment ta' periklu għall-ħajja msejha marda tal-fwied venookklużiva..

- **Ħruġ ta' demm (sinjali ta' numru baxx ta' ċelluli tad-demmm magħrufa bhala plejtlits)**

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk titbengħel malajr jew tinfaragħ fuq bażi regolari, jew ikollok ippurgar iswed maħlul, tisgħol id-demmm, sputum bid-demmm, thossok stordut, ihossok ħażin, jew konfuż.

- **Infezzjonijiet (sinjal ta' numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm magħrufa bhala newtrofil)**

Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jiġru minħabba l-viruses, batterja, jew kawżi oħra li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.

- **Kumplikazzjoni magħrufa bhala sindrome ta' lizi tat-tumur**

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sturdament, tnaqqis fl-awrina, konfużjoni, rimettar, dardir, nefha, qtugħ ta' nifs, jew disturbu tar-ritmu tal-qalb.

- **Reazzjonijiet għall-infużjoni**

Mediċini ta' dan it-tip (antikorpi monoklonali) jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet għall-infużjoni bħal raxx, diffikultà biex tieħu n-nifs, tagħfis fis-sider, dehriet ta' bard jew deni, uġiġh fid-dahar.

Effetti sekondarji jinkludu:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Infezzjonijiet (inkluz infezzjonijiet serji)
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits tad-demmm (ċelluli li jgħinu d-demmm jagħqad)
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm li jista' jirriżulta fi dgħufija generali u tendenza li tiżviluppa infezzjonijiet
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija) li jista' jirriżulta f'għeja u qtugħ ta' nifs
- Zokkor għoli fid-demmm
- Tnaqqis fl-aptit
- Uġiġh ta' ras
- Taħbit tal-qalb mgħaġġel
- Ħruġ ta' demm
- Pressjoni tad-demmm baxxa
- Pressjoni tad-demmm għolja
- Qtugħ ta' nifs
- Rimettar
- Dijarea

- Uġiġh ta' żaqq
- Thossok imdardar
- Infjammazzjoni fil-ħalq
- Stitikezza
- Anormalitajiet fit-testijiet tad-demem tal-fwied (li jistgħu jkunu indikaturi ta' korriment fil-fwied)
- Raxx tal-ġilda
- Deni
- Edema (fluwidu eċċessiv fit-tessut tal-ġisem, li jikkawża nefħa tal-idejn u tas-saqajn)
- Għeja
- Dehxiet ta' bard
- Bidliet fil-livelli ta' enzimi differenti fid-demem (jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demem tiegħek)
- Ħin tal-koagulazzjoni mdewwem (li jista' jirriżulta fi fsada fit-tul)
- Livell għoli ta' aċidu uriku fid-demem

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Sinjali ta' reazzjoni għall-infużjoni bħal raxx, diffikultà biex tieħu n-nifs, tagħfis fis-sider, dehxiet ta' bard jew deni, uġiġh fid-dahar waqt l-infużjoni ta' MYLOTARG jew f'it wara
- Sinjali ta' fwied imkabbar (epatomegalija), bħal żaqq imkabbra
- Funzjoni tal-fwied anormali
- Akkumulazzjoni eċċessiva ta' fluwidu fiż-żaqq/stonku
- Indigestjoni
- Infjammazzjoni tal-esofagu (tubu minn fejn tibra')
- Sinjali ta' fwied imkabbar, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-lemin taż-żaqq, sfura tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn, akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-addome, żieda fil-piż, testijiet tad-demem tal-fwied anormali (marda tal-fwied venookkluziva [VOD])
- Sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-ġhajnejn ikkawżata minn problemi fil-fwied jew fid-demem (suffejra)
- Ħmura tal-ġilda
- Ħakk fil-ġilda
- Insuffiċjenza tal-organi

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Insuffiċjenza tal-fwied
- Uġiġh fil-parti ta' fuq tal-lemin taż-żaqq, fwied kbir b'mod anormali, u/jew akkumulazzjoni ta' fluwidu fiż-żaqq assoċjat ma' koagulazzjoni tad-demem fil-fwied (sindrome ta' Budd-Chiari). Is-sintomi jistgħu jinkludu thossok ma tiflaħx (dardir) u/jew rimettar.

Frekwenza mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli):

- Pulmonite interstizjali (infjammazzjoni tal-pulmun li tikkawża sogħla u diffikultà biex tieħu n-nifs)
- Infjammazzjoni tal-imsaren marbuta ma' għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem
- Infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina li tirriżulta fi ħruġ ta' demem mill-bużżieqa tal-awrina

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen MYLOTARG

MYLOTARG se jinħażen mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew fil-klinika.

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjett mhux miftuh: Aħżen fi friġġ (2°C–8°C). Tagħmlux fil-friża. Aħżen il-kunjett fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjoni rikostitwita u dilwita: Ipproteġi s-soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti ta' MYLOTARG mid-dawl. Is-soluzzjonijiet għandhom jintużaw immedjatement. Tiffriżax is-soluzzjoni rikostitwita jew dilwita.

Jekk ma jintużax immedjatement:

- Wara r-rikostituzzjoni, il-kunjett originali jista' jinħażen sa 16-il siegħa fi friġġ (2°C–8°C) jew sa 3 sigħat f'temperatura ambjentali (taħt 30°C).
- Is-soluzzjoni dilwita tista' tinħażen sa 18-il siegħa fi friġġ (2°C–8°C) u sa 6 sigħat f'temperatura ambjentali (taħt 30°C). Il-ħin permess f'temperatura ambjentali (taħt 30°C) jinkludi l-ħin meħtieġ biex tiġi ppreparata s-soluzzjoni dilwita, il-ħin għall-ekwilibrizzjoni, jekk tkun meħtieġa, u l-ħin għall-ġħoti lill-pazjent. Il-ħin massimu mill-preparazzjoni tas-soluzzjoni dilwita sal-ġħoti m'għandux jaqbez l-24 siegħa.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi frak jew tibdil fil-kulur qabel l-ġħoti.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lit-tabib tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih MYLOTARG

- Is-sustanza attiva hi gemtuzumab ozogamicin.
- Kunjett wieħed fih 5 mg gemtuzumab ozogamicin.
- Wara r-rikostituzzjoni, kull mL tas-soluzzjoni kkonċentrata jkun fih 1 mg gemtuzumab ozogamicin.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma dextran 40, sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate anhydrous

Kif jidher MYLOTARG u l-kontenut tal-pakkett

MYLOTARG huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Dan jiġi fornut bhala kejk jew trab abjad għal abjad jagħti fl-isfar.

Kull kartuna fiha flixxun tal-ħgieġ kulur l-ambra tat-Tip I, b'tapp tal-gomma u b'sigill irbattut b'għatu tat-tip flip off.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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 A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

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

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

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Uża teknika asettika xierqa għall-proċeduri ta' rikostituzzjoni u ta' dilwizzjoni. MYLOTARG huwa sensitiv għad-dawl u għandu jiġi protett minn dawl ultravjola waqt ir-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni u l-għoti.

Rikostituzzjoni

- Ikkalkula d-doża (mg) ta' MYLOTARG meħtieġa.
- Qabel ir-rikostituzzjoni, halli l-kunjett jilhaq temperatura ambjentali (taħt 30 C) għal madwar 5 minuti. Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 5 mg b'5 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet biex tikseb soluzzjoni li tintuża darba ta' 1 mg/mL ta' gemtuzumab ozogamicin.
- Dawwar bil-mod il-kunjett biex tgħin it-tidwib. Thawdux.
- Spezzjona s-soluzzjoni rikostitwita għall-partikuli u l-iskulurament. Is-soluzzjoni rikostitwita jista' jkollha ftit partikuli bojod għal bojod jagħtu fl-isfar, opaki għal translucidi, u amorfużi bħall-fibra.
- MYLOTARG ma fih l-ebda preservattiv batterjostatiku. Jekk is-soluzzjoni rikostitwita ma tkunx tista' tintuża immedjatament, din tista' tinħażen fil-kunjett oriġinali sa 16-il siegħa fi friġġ (2°C–8°C) jew sa 3 sigħat f' temperatura ambjentali (taħt 30°C). Ilqa' mid-dawl u tagħmlux fil-friza.

Dilwizzjoni

- Ikkalkula l-volum meħtieġ ta' soluzzjoni rikostitwita meħtieġ biex tinkiseb id-doża xierqa skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent. Iġbed dan l-ammont mill-kunjett billi tuża siringa. Il-kunjetti ta' Mylotarg fihom 5 mg ta' prodott medicinali bl-ebda mili żejjed. Meta jiġi rikostitwit għal konċentrazzjoni ta' 1 mg/mL skont l-istruzzjonijiet, il-kontenut li jingħibed tal-kunjett huwa

4.5 mg (4.5 mL). Ilqa' mid-dawl. Armi kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita mhux użata li tithalla fil-kunjett.

- Id-dożi għandhom jithalltu f'koncentrazzjoni bejn 0.075 mg/mL sa 0.234 mg/mL skont l-istruzzjonijiet li ġejjin:
 - Dożi inqas minn 3.9 mg għandhom jithejjew għal għoti b'siringa. Żid is-soluzzjoni rikostitwita ta' MYLOTARG f'siringa b'soluzzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni għal koncentrazzjoni finali bejn 0.075 mg/mL sa 0.234 mg/mL. Ilqa' mid-dawl.
 - Dożi ikbar jew daqs 3.9 mg għandhom jiġu dilwiti f'siringa jew f'borża għal ġol-vini f'volum xieraq ta' soluzzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni sabiex tiġi żgurata koncentrazzjoni finali bejn 0.075 mg/mL sa 0.234 mg/mL. Ilqa' mid-dawl.
- Aqleb bil-mod ta' taħt fuq il-kontenitur tal-infużjoni biex tħallat is-soluzzjoni dilwita. Thawdux.
- Wara d-dilwizzjoni b'soluzzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni, is-soluzzjoni ta' MYLOTARG għandha tiġi infuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, is-soluzzjoni dilwita tista' tinħażen sa 18-il siegħa fi friġġ (2°C–8°C) u sa 6 sigħat f'temperatura ambjentali (taħt 30°C). Il-ħin permess f'temperatura ambjentali (taħt 30°C) jinkludi l-ħin meħtieġ biex tiġi ppreparata s-soluzzjoni dilwita, il-ħin għall-ekwilibrizzjoni, jekk tkun meħtieġa, u l-ħin għall-għoti lill-pazjent. Il-ħin massimu mill-preparazzjoni tas-soluzzjoni dilwita sal-għoti m'għandux jaqbeż l-24 siegħa. Ilqa' mid-dawl u tagħmlux fil-friża.
- Huwa rakkomandat li l-kontenitur tal-infużjoni jsir minn polyvinyl chloride (PVC) b'DEHP, ethylene vinyl acetate (EVA) jew polyolefin (polypropylene u/jew polyethylene).

Għoti

- Il-filtrazzjoni tas-soluzzjoni hija meħtieġa. Għall-infużjoni ta' MYLOTARG għandu jintuża filtru f'linja, bi twaħħil baxx mal-proteini ta' 0.2 mikron tal-polyethersulphone (PES).
- Id-dożi mogħtija bis-siringa għandhom jutilizzaw linji ta' infużjoni ta' toqob żgħar (microbore) b'filtru f'linja, bi twaħħil baxx mal-proteini ta' 0.2 mikron tal-polyethersulphone (PES).
- Waqt l-infużjoni, il-borża ġol-vini jew is-siringi għandhom jiġu protetti mid-dawl permezz ta' għata li timblokka d-dawl (inkluż dawl ultravjola). Il-linja tal-infużjoni m'hemmx għalfejn tiġi protetta mid-dawl.
- Infuża s-soluzzjoni dilwita għal sagħtejn. L-infużjoni trid titlesta qabel it-tmiem tal-ħażna permessa ta' 6 sigħat tas-soluzzjoni dilwita f'temperatura ambjentali (taħt 30°C).
- Huma rakkomandati linji tal-infużjoni magħmula minn PVC (DEHP jew li ma jkunx fih DEHP), polyurethane jew polyethylene.

Thallatx MYLOTARG ma' jew tagħtih bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħra.

Rimi

- Għandhom jintużaw proċeduri ta' rimi ta' skart tossiku preskritti għal prodotti mediċinali kontra l-kanċer.