

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

MYLOTARG 5 mg por, oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg gemtuzumab ozogamicint tartalmaz az oldatos infúzióhoz való koncentrátumot tartalmazó por injekciós üvegenként.

A feloldást követően (lásd 6.6 pont) a koncentrált oldat 1 mg/ml gemtuzumab ozogamicint tartalmaz.

A gemtuzumab ozogamicin olyan antitest–hatóanyag-konjugátum (ADC), ami a CD33 által irányított monoklonális antitestből (hP67.6; rekombináns humanizált immunglobulin [Ig] G4, emlőssejttenyésztésben, NS0-sejtek által előállított kappa-antitest) és az ehhez kovalensen kapcsolt N-acetil-gamma-kalikeamicin citotoxikus ágensből áll.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér vagy törtfehér pogácsa vagy por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A MYLOTARG daunorubicinnel (DNR) és citarabinnal (AraC) végzett kombinációs kezeléshez javasolt korábban nem kezelt, *de novo* CD33-pozitív akut myeloid leukaemiában (AML) szenvedő, 15 évesnél idősebb betegeknél, kivéve az akut promyelocytás leukaemiát (APL) (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A MYLOTARG-ot a rákellenes gyógyszerkészítmények alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett, olyan környezetben kell alkalmazni, ahol az újraélesztéshez szükséges minden felszerelés azonnal rendelkezésre áll.

A MYLOTARG-ot csak olyan betegeknél szabad alkalmazni, akik intenzív indukciós kemoterápiás kezelésre alkalmasak.

Az adagolás előtt 1 órával kortikoszteroid-, antihisztamin- és acetaminofen- (paracetamol-) premedikáció javasolt az infúzióval összefüggő reakciók enyhítésének elősegítésére (lásd 4.4 pont).

Megfelelő intézkedéseket kell tenni a tumorlízissel összefüggő hyperuricaemia megelőzésének elősegítéséhez, például folyadékpótlást kell végezni, antihyperuricaemiás szereket vagy egyéb, a magas húgysavszint kezelésére szolgáló gyógyszereket kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Indukció

A MYLOTARG javasolt dózisa 3 mg/m² dózisonként (maximum egy 5 mg-os injekciós üvegig), amelyet 2 órás időszak alatt adnak be az 1., 4. és 7. napon napi 60 mg/m², az 1–3. napon 30 perc alatt

beadott DNR-rel és az 1–7. napon napi 200 mg/m², folyamatos infúzióban beadott AraC-vel kombinációban.

Ha második indukcióra is szükség van, a MYLOTARG nem alkalmazható egy második indukciós terápia során. A második indukciós ciklusban csak DNR és AraC adható, az alábbi javasolt adagolásban: napi 35 mg/m² DNR az 1. és 2. napon, és 12 óránként 1 g/m² AraC az 1. és 3. nap között.

Konszolidáció

Az indukció után teljes remissziót (complete remission, CR) elérő betegeknél (meghatározása: a blasztok aránya kevesebb mint 5% a normocellularis csontvelőben, az abszolút neutrofilszám (ANC) több mint $1,0 \times 10^9$ sejt/l és a vérlemezkeshszám 100×10^9 /l vagy magasabb a perifériás vérben, transzfúzió nélkül) legfeljebb 2, intravénás DNR-rel végzett konszolidációs kúra (60 mg/m² 1 napig [első kúra] vagy 2 napig [második kúra]) és intravénás AraC (1 g/m² 12 óránként, az 1. naptól a 4. napig 2 óra leforgása alatt beadva), valamint intravénásan alkalmazott MYLOTARG (3 mg/m²/dózis 2 óra leforgása alatt beadva, egy 5 mg-os injekciós üveg maximális dózisban az 1. napon) alkotta kombinációs kezelés javasolt.

1. táblázat. A kemoterápiával kombinált MYLOTARG adagolási rendje

Kúra	MYLOTARG	daunorubicin	citarabin
Indukció ^a	3 mg/m ² /dózis (maximum egy 5 mg-os injekciós üvegig) az 1., 4. és 7. napon	60 mg/m ² /nap az 1–3. napon	200 mg/m ² /nap az 1–7. napon
Második indukció (amennyiben szükséges)	A MYLOTARG nem alkalmazható egy második indukció során.	35 mg/m ² /nap az 1–2. napon	1 g/m ² 12 óránként az 1–3. napon
1. konszolidációs kúra ^{a,b}	3 mg/m ² /dózis (maximum egy 5 mg-os injekciós üvegig) az 1. napon	60 mg/m ² /nap az 1. napon	1 g/m ² 12 óránként az 1–4. napon
2. konszolidációs kúra ^{a,b}	3 mg/m ² /dózis (maximum egy 5 mg-os injekciós üvegig) az 1. napon	60 mg/m ² /nap az 1–2. napon	1 g/m ² 12 óránként az 1–4. napon

^a. A dózis módosításával kapcsolatos információk a 3. és a 4. táblázatban olvashatók.

^b. Az indukciót követően teljes remissziót (CR) elérő betegeknél.

A dózis és az adagolási rend módosításai

Az adagolási rend módosítása hyperleukocytosisban

Hyperleukocytás (leukocytaszám $\geq 30\,000/\text{mm}^3$) AML-ben szenvedő betegeknél 48 órával a MYLOTARG alkalmazása előtt sejtszámcsökkentés javasolt leukapheresis, *per os* hidroxürea vagy hidroxüreával együttesen vagy önmagában adott AraC alkalmazásával a perifériás fehérvérsejtek (WBC-k) számának csökkentése érdekében.

Amennyiben a fehérvérsejtek számát hidroxüreával együttesen vagy önmagában adott AraC-vel csökkentik korábban nem kezelt, *de novo* hyperleukocytás AML-ben szenvedő, kombinációs kezelésben MYLOTARG-ot kapó betegeknél, a következő módosított adagolási rendet kell alkalmazni (2. táblázat):

2. táblázat. Az adagolási rend módosítása a hyperleukocytosis citarabinnal történő kezelése esetén

Kúra	MYLOTARG	daunorubicin	citarabin	hidroxiurea
Indukció ^a	3 mg/m ² /dózis (maximum egy 5 mg-os injekciós üvegig) a 3., 6. és 9. napon	60 mg/m ² /nap a 3–5. napon	200 mg/m ² /nap az 1–7. napon	1. nap (a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően)

A konszolidációs kúra esetén érvényes adagolási javaslatokat az 1. táblázat tartalmazza.

^a. A dózis módosításával kapcsolatos további információk a 3. és a 4. táblázatban olvashatók.

Dózismódosítás gyógyszer mellékhatások esetén

A MYLOTARG dózisának módosítása javasolt az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján (lásd 4.4 pont). Egyes gyógyszer mellékhatások kezelése szükségessé teheti az adagolás felfüggesztését vagy a MYLOTARG végleges leállítását (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A dózismódosítási szabályokat a hematológiai toxicitásra vonatkozóan a 3. táblázat, a nem hematológiai toxicitásra vonatkozóan pedig a 4. táblázat ismerteti.

3. táblázat. Dózismódosítás hematológiai toxicitás esetén

Hematológiai toxicitás	Dózismódosítás
Tartós thrombocytopenia (A vérlemezkeszám < 100 000/mm ³ a konszolidációs kúra tervezett kezdési időpontjában)	- El kell halasztani a konszolidációs kúra megkezdését. - Amennyiben a konszolidációs kúra tervezett megkezdése utáni 14 nap során a vérlemezkeszám visszatér a $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ értékre: konszolidációs terápiát kell kezdeni (lásd az 1. táblázatban leírtakat). - Amennyiben a vérlemezkeszám visszaáll a $< 100\,000/\text{mm}^3$ és $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ értékre, a konszolidációs kúra megkezdésének tervezett dátumától számított 14 napon belül: nem szabad újratekinteni a MYLOTARG alkalmazását, a konszolidációs terápia kizárólag DNR-ből és AraC-ből állhat. - Ha a vérlemezkeszám több mint 14 napig $< 50\,000/\text{mm}^3$ marad, újra kell értékelni a konszolidációs terápiát, és BMA-t kell végezni a beteg állapotának újraértékelése céljából.
Tartós neutropenia	Ha a neutrofilszám nem áll vissza az $500/\text{mm}^3$-nél nagyobb értékre a konszolidációs ciklus tervezett kezdő időpontját követő 14 napon belül (14 nappal az előző ciklus után végzett hematológiai helyreállítás után), hagyja abba a MYLOTARG alkalmazását (ne alkalmazza a MYLOTARG-ot a konszolidációs ciklusokban).

Rövidítések: AML = akut myeloid leukaemia; AraC = citarabin; BMA = csontvelő-aspiráció, DNR = daunorubicin.

4. táblázat. Dózismódosítás nem hematológiai toxicitás esetén

Nem hematológiai toxicitások	Dózismódosítás
VOD/SOS	Állítsa le a MYLOTARG adását (lásd 4.4 pont).
Az összbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ és a GOT és/vagy GPT $> 2,5 \times \text{ULN}$	Halassza el a MYLOTARG adását addig, amíg az összbilirubin $\leq 2 \times \text{ULN}$ -értékre, illetve a GOT és a GPT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ -értékre nem rendeződik az egyes dózisok beadása előtt. Fontolja meg a tervezett dózis kihagyását, ha a szekvenciális infúziók között több mint 2 nap telik el.
Infúzió-okozta reakciók	Szakítsa meg az infúziót, és kezdjen a tünetek súlyosságának megfelelő orvosi kezelést. A betegeket a jelek és tünetek teljes elmúlásáig monitorozni kell, majd folytatható az infúzió. Súlyos vagy életet veszélyeztető infúziós reakciók esetén fontolja meg a kezelés végleges abbahagyását (lásd 4.4 pont).
Egyéb súlyos vagy életveszélyes, nem hematológiai toxicitás	Késleltesse a MYLOTARG-kezelést addig, amíg a károsodás súlyossága nem javul legalább enyhe fokozatúra. Fontolja meg a tervezett dózis kihagyását, ha a szekvenciális infúziók között több mint 2 nap telik el.

Rövidítések: GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz;

SOS = sinusoidális obstrukciós szindróma; ULN = a normálérték felső határa; VOD = venoocclusiv betegség.

Különleges betegcsoportok***Májkárosodás***

Nincs szükség a kezdeti dózis módosítására a következő meghatározás szerinti májkárosodás esetén: összbilirubin $\leq 2 \times \text{normálérték felső határa}$ (upper limit of normal, ULN) és glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT)/glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$. Halassza el a MYLOTARG adását addig, amíg az összbilirubin $\leq 2 \times \text{ULN}$ -értékre, illetve a GOT és a GPT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ -értékre nem rendeződik az egyes dózisok beadása előtt (lásd 4. táblázat, 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe–közepesen súlyos vesekárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra. Nem vizsgálták a MYLOTARG-ot súlyos vesekárosodással élő betegeknél. A MYLOTARG nem választódik ki a vesén, farmakokinetikája nem ismert a súlyos vesekárosodással élő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra idős (≥ 65 éves) betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A MYLOTARG biztonságosságát és hatásosságát 15 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A MYLOTARG intravénás alkalmazásra szánt készítmény, amelyet beadás előtt fel kell oldani és hígítani kell (lásd 6.6 pont). 1 mg/ml-es koncentrációra történő hígításkor az üveg extrahálható tartalma 4,5 mg (4,5 ml). A feloldott és hígított oldatot intravénás infúzióban kell beadni 2 óra alatt, szoros, a pulzusra, a vérnyomásra és testhőmérsékletre is kiterjedő klinikai felügyelet mellett. A MYLOTARG nem alkalmazható intravénás lökés vagy bolus formájában (lásd 6.6 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Hepatotoxicitás, beleértve a venoocclusiv hepaticus betegséget/sinusoidális obstrukciós szindrómát (VOD/SOS)

Hepatotoxicitást, ezen belül súlyos, életveszélyes és esetenként halálos kimenetelű VOD-ot/SOS-t jelentettek MYLOTARG-gal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

A lehetséges kockázati tényezők elemzése alapján a MYLOTARG-ot akár hemopoetikus őssejt-transzplantáció (HSCT) előtt, akár az után kapó felnőtt betegeknél és közép súlyos vagy súlyos májkárosodás esetén magasabb a VOD kialakulásának kockázata (lásd 4.8 pont).

A VOD/SOS kockázata miatt szoros követéssel kell figyelni a VOD/SOS jeleit és tüneteit; közéjük tartozhat a GPT, GOT, összbilirubin és alkalikus foszfatáz szintjének emelkedése, amelyet a MYLOTARG minden dózisa előtt ellenőrizni kell, a (potenciálisan fájdalmas) hepatomegalia, a gyors hízás és az ascites. Kizárólag az összbilirubin monitorozásával nem azonosítható minden VOD/SOS kockázatának kitett beteg. A rendellenes májenzimszinteket mutató betegek esetében a májenzimszintek gyakoribb monitorozása, és a hepatotoxicitás klinikai jeleinek és tüneteinek gyakoribb megfigyelése javasolt. A későbbiekben HSCT-t kapó betegeknél a májfunkciós tesztek szükség szerinti, alapos monitorozása javasolt a HSCT-t követő időszakban. A VOD és a HSCT időpontja között nem találtak egyértelmű összefüggést a nagyobb, monoterápiás MYLOTARG dózisok vonatkozásában, viszont az ALFA-0701 vizsgálatban 2 hónapos szünetet javasoltak a MYLOTARG utolsó dózisa és a HSCT között.

A májtoxicitás jeleinek vagy tüneteinek kezelése az adagolás megszakítását vagy a MYLOTARG alkalmazásának abbahagyását teheti szükségessé (lásd 4.2 pont). VOD-ot/SOS-t tapasztaló betegeknél abba kell hagyni a MYLOTARG alkalmazását, a betegeket pedig a szokásos orvosi gyakorlat szerint kell kezelni.

Az infúzióval összefüggő reakciók (az anaphylaxiát is beleértve)

Klinikai vizsgálatokban infúzióval összefüggő reakciók, köztük anaphylaxia előfordulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A forgalomba hozatalt követően beszámoltak halálos kimenetelű infúziós reakciókról. Az infúzióval összefüggő reakciók jelei és tünetei, köztük a láz és a hidegrázás, ritkábban pedig a hypotonia, tachycardia és légúti tünetek a beadás utáni első 24 óra során alakulhatnak ki. A MYLOTARG infúziót szoros, a pulzusra, a vérnyomásra és testhőmérsékletre is kiterjedő klinikai felügyelet mellett kell végezni. A MYLOTARG beadása előtt 1 órával kortikoszteroid-, antihisztamin- és acetaminofen- (paracetamol-) premedikáció javasolt (lásd 4.2 pont). Az infúziót azonnal meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél súlyos reakciók alakulnak ki, különös tekintettel a dyspnoéára, bronchospasmusra vagy a klinikailag jelentős hypotoniára. A betegeket a jelek és tünetek teljes elmúlásáig monitorozni kell. Határozottan meg kell fontolni a kezelés abbahagyását azoknál a betegeknél, akiknél anaphylaxia jelei és tünetei alakulnak ki, beleértve a súlyos légúti tüneteket vagy a klinikailag jelentős hypotoniát (lásd 4.2 pont).

Myelosuppressio

Klinikai vizsgálatokban neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, lázas neutropenia,

lymphopenia és pancytopenia eseteiről, köztük életveszélyes vagy halálos kimenetelű esetekről számoltak be (lásd 4.8 pont). A neutropeniával és thrombocytopeniával összefüggő szövődmények közé a fertőzés, illetve a vérzés/haemorrhagiás reakciók tartozhatnak. Fertőzésekről és vérzésről/haemorrhagiás reakciókról számoltak be, amelyek némelyike életet veszélyeztető vagy halálos kimenetelű volt.

A MYLOTARG valamennyi dózisa előtt monitorozni kell a teljes vérképet. A kezelés alatt megfigyelés alatt kell tartani a betegeket a fertőzés, vérzés/haemorrhagia és a myelosuppressio egyéb hatásainak észrevétele érdekében. Javasolt rutinszerű klinikai és laboratóriumi felügyeleti tesztelést végezni a kezelés alatt és után.

A súlyos fertőzéssel, vérzéssel/haemorrhagiával vagy a myelosuppressio egyéb hatásaival, köztük a súlyos neutropeniával vagy tartós thrombocytopeniával érintett betegek ellátása a dózis késleltetését vagy a MYLOTARG teljes abbahagyását teheti szükségessé (lásd 4.2 pont).

Tumorlízis-szindróma (TLS)

Klinikai vizsgálatokban TLS-ről számoltak be (lásd 4.8 pont). A forgalomba hozatalt követően TLS akut veseelégtelenséggel szövődött, halálos kimenetelű esetekről számoltak be. Hyperleukocytás AML-ben szenvedő betegeknél meg kell fontolni a fehérvérsejtek számának hidroxüreával vagy leukapheresissel végzett csökkentését 30 000/mm³ perifériás fehérvérsejtszám alá MYLOTARG beadása előtt, a TLS-indukció kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4.2 pont).

A betegeknél monitorozni kell a TLS jeleit és tüneteit, kezelésüket a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően kell végezni. Megfelelő intézkedéseket kell tenni a tumorlízissel összefüggő hyperuricaemia megelőzésének elősegítéséhez, például folyadékpótlást kell végezni, antihyperuricaemiás szereket (pl.allopurinolt) vagy egyéb, a magas húgysavszint kezelésére szolgáló gyógyszereket (pl. raszburikázt) kell alkalmazni.

AML nemkívánatos kockázatú citogenetikai háttérrel

A MYLOTARG hatásosságát AML-ben szenvedő betegeknél kedvező és átmeneti kockázatú citogenetikai háttér esetén mutatta, nemkívánatos kockázatú citogenetikai betegségben szenvedő betegeknél a hatás nagysága bizonytalan volt (lásd 5.1 pont). A MYLOTARG-gal és daunorubicinnel vagy citarabinnal kombinációban kezelt, *de novo* AML-lel újonnan diagnosztizált betegeknél a citogenetikai eredmények elérhetővé válásakor meg kell fontolni, hogy a MYLOTARG-kezelés folytatásának potenciális előnye meghaladja-e a kockázatokat az egyes betegek esetében (lásd 5.1 pont).

Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nők vagy partnereik figyelmét fel kell hívni arra, hogy 2 hatékony fogamzásgátlási módszert alkalmazzanak a MYLOTARG-kezelés során és az utolsó dózis után még legalább 7 hónapig (nők) vagy 4 hónapig (férfiak) (lásd 4.6 pont).

Segédanyagok

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a készítmény a beadáshoz további előkészítést igényelhet nátriumtartalmú oldatokkal (lásd 4.2 és 6.6 pont), amit figyelembe kell venni a betegnek valamennyi forrásból beadott összes nátrium mennyiségének vonatkozásában.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Nem végeztek klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálatokat a MYLOTARG-gal. Az *in vitro*

vizsgálatokból elérhető adatokat lásd az 5.2 pontban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nőknek javasolni kell, hogy kerüljék el a teherbe esést a MYLOTARG-kezelés alatt.

A fogamzóképes nők vagy partnereik figyelmét fel kell hívni arra, hogy 2 hatékony fogamzásgátlási módszert alkalmazzanak a MYLOTARG-kezelés során és az utolsó dózis után még legalább 7 hónapig (nők) vagy 4 hónapig (férfiak).

Terhesség

A gemtuzumab ozogamicin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A MYLOTARG terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha a lehetséges előny az anyára nézve egyértelműen felülmúlja a kockázatot a magzatra nézve. A gemtuzumab ozogamicin alkalmazásakor terhes, vagy az alkalmazás alatt teherbe eső nőknek, illetve a kezelésben részesülő, terhes partnerrel rendelkező férfi betegeknek tisztában kell lenniük az esetleges magzatkárosítás veszélyével.

Szoptatás

Nincsenek információk arról, hogy a gemtuzumab ozogamicin, illetve metabolitjai megjelennek-e a humán anyatejben, továbbá a szoptatott gyermekre gyakorolt hatásáról, valamint a tej kiválasztásra gyakorolt hatásáról sem. A szoptatott gyermeknél esetlegesen jelentkező gyógyszer mellékhatások miatt a nőknek nem szabad szoptatniuk a MYLOTARG-kezelés alatt és az utolsó dózist követően még legalább 1 hónapig (lásd 5.3 pont).

Termékenység

Nincsenek rendelkezésre álló termékenységi adatok betegeknél. Nem klinikai vizsgálatok eredménye alapján a férfi és női termékenység zavart szenvedhet a gemtuzumab ozogamicin-kezelés hatására (lásd 5.3 pont). A férfiaknak és nőknek egyaránt tanácsot kell kérniük a termékenység megőrzésére vonatkozóan a kezelés előtt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A MYLOTARG közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy a MYLOTARG-kezelés során fáradtságot, szédülést és fejfájást tapasztalhatnak (lásd 4.8 pont). Ezért óvatosság szükséges gépjárművek vezetése vagy a gépek kezelése esetén.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A MYLOTARG általános biztonságossági profilja az ALFA-0701 kombinációs kezeléssel vizsgálatban és a monoterápiás vizsgálatokban részt vevő akut myeloid leukaemiás betegektől, illetve a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokból származik. A kombinációs kezeléssel vizsgálatban a biztonságossági adatok részei voltak azok a kezeléssel adódó kiválasztott nemkívánatos események (TEAE-k), amelyeket a legfontosabbnak tartottak a MYLOTARG biztonságossági profiljának megértéséhez, ezek közé tartozott valamennyi fokozatú vérzés, valamennyi fokozatú VOD és a súlyos fertőzések. Ezek a TEAE-k mellékhatásoknak bizonyultak. E korlátozott adatgyűjtés miatt a kombinált kezeléssel vizsgálatból származó laboratóriumi adatokat az 5. táblázat tartalmazza. A nem frakcionált

kezelési rendet alkalmazó monoterápiás vizsgálatokból (201/202/203 vizsgálatok) származó és a forgalomba hozatalt követően megismert mellékhatásokkal kapcsolatos információkat a 6. táblázat tartalmazza, a frakcionált kezelési rendet alkalmazó, monoterápiás B1761031 vizsgálat bemutatása pedig alább olvasható, a gyógyszer mellékhatások teljes körű jellemzése érdekében.

Az ALFA-0701 kombinált kezelési vizsgálatban észlelt klinikailag releváns gyógyszer mellékhatások a következők voltak: hepatotoxicitás, beleértve a VOD-ot/SOS-t (3,8%), haemorrhagia (9,9%), súlyos fertőzés (41,2%) és tumorlízis-szindróma (1,5%). A monoterápiás vizsgálatokban (201/202/203 vizsgálatok) észlelt klinikailag releváns gyógyszer mellékhatások között is megtalálhatók voltak az infúzióval összefüggő reakciók (2,5%), a thrombocytopenia (21,7%) és a neutropenia (34,3%). A B1761031 monoterápiás vizsgálatban észlelt klinikailag releváns súlyos gyógyszer mellékhatások a következők voltak: fertőzés (30,0%) lázas neutropenia (22,0%), pyrexia (6,0%), haemorrhagia (4,0%), thrombocytopenia (4,0%), anaemia (2,0%) és tachycardia (2,0%).

A kombinált kezelési vizsgálatban a leggyakoribb gyógyszer mellékhatások (>30%) a haemorrhagia és a fertőzés voltak. Monoterápiás vizsgálatokban (201/202/203 vizsgálat) a leggyakoribb gyógyszer mellékhatások (>30%) között szerepelt a pyrexia, a hányinger, a fertőzés, a hidegrázás, a haemorrhagia, a hányás, a thrombocytopenia, a fáradtság, a fejfájás, a stomatitis, a hasmenés, a hasi fájdalom és a neutropenia. A B1761031 monoterápiás vizsgálatban észlelt leggyakoribb gyógyszer mellékhatások (>30%) között szerepelt a fertőzés (50,0%), a lázas neutropenia (40,0%) és a haemorrhagia (32,0%).

A kombinált kezelési vizsgálatban a kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb ($\geq 1\%$) gyógyszer mellékhatások a thrombocytopenia, a VOD, a haemorrhagia és a fertőzés voltak. A monoterápiás vizsgálatokban (201/202/203 vizsgálatok) a kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb ($\geq 1\%$) gyógyszer mellékhatások a fertőzés, haemorrhagia, a sokszervi elégtelenség és a VOD voltak. A B1761031 monoterápiás vizsgálatban a kezelés végleges abbahagyásához vezető gyógyszer mellékhatások a fertőzés és a pyrexia voltak.

A gyógyszer mellékhatások táblázatos felsorolása

A gyógyszer mellékhatások a szervrendszer osztályokon (system organ class SOC) belül a gyakorisági sorrend szerint kerülnek felsorolásra a következő kategóriák alkalmazásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokban a gyógyszer mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat. Kiválasztott gyógyszer mellékhatások a MYLOTARG-ot kombinált kezelés vizsgálatban (ALFA-0701) kapó betegeknél**

Szervrendszer osztály Gyakoriság Preferált kifejezés	MYLOTARG + daunorubicin + citarabin (N = 131)		daunorubicin + citarabin (N = 137)	
	Minden fokozat %	3./4. fokozat %	Minden fokozat %	3./4. fokozat %
Fertőző betegségek és parazita fertőzések				
<i>Nagyon gyakori</i>				
Fertőzés ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Érbetegségek és tünetek				
<i>Nagyon gyakori</i>				
Haemorrhagia ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
<i>Gyakori</i>				
Venoocclusiv májbetegség ^c	4,6	2,3	1,5	1,5
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei***				
<i>Nagyon gyakori</i>				
Csökkent haemoglobin	100	86,2	100	89,7
Csökkent vérlemezkeszám	100	100	100	100
Csökkent fehérvérsejtszám	100	100	99,3	99,3
Csökkent abszolút limfocitaszám	98,5	90,7	97,8	89,6
Csökkent neutrofil szám	97,7	96,1	98,5	97,0
Hyperglycaemia	92,0	19,2	91,1	17,8
Emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz (GOT)	89,2	14,0	73,9	9,0
Emelkedett prothrombinidő	84,8	3,3	89,1	0
Megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő	80,0	6,4	57,5	5,5
Emelkedett alkalikus foszfatáz	79,7	13,3	68,9	5,3
Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz (GPT)	78,3	10,9	81,3	15,7
Emelkedett bilirubinszint a vérben	51,6	7,1	50,8	3,8
Hyperuricaemia	32,5	2,6	28,5	0

Rövidítések: N = betegszám. PT = preferált kifejezés

*A halálos kimenetelt is beleértve.

** Ebben az újonnan diagnosztizált AML-t kutató vizsgálatban csak kiválasztott biztonságossági adatokat gyűjtöttek.

***A gyakoriság laboratóriumi értékeken alapul (NCI CTCAE v4.03 szerinti osztályozás).

^a. A fertőzésbe beletartozik a sepsis és a bacteriaemia (53,4%), a gombafertőzés (15,3%), az alsó légúti fertőzés (5,3%), a bacterialis fertőzés (9,2%), a gastrointestinal fertőzés (8,4%), a bőrfertőzés (2,3%) és az egyéb fertőzések (28,4%).

^b. A haemorrhagiába beletartozik a központi idegrendszeri haemorrhagia (3,1%), a felső gastrointestinalis haemorrhagia (33,6%), az gastrointestinalis haemorrhagia (17,6%), a subcutan haemorrhagia (60,3%), az egyéb haemorrhagia (64,9%) és az orrvérzés (62,6%)

^c. A venoocclusiv májbetegségbe a következő bejelentett PT-k tartoznak: venoocclusiv betegség és venoocclusiv májbetegség*.

6. táblázat. Gyógyszermellékhatások azoknál a betegeknél, akik a MYLOTARG-ot monoterápiás* vizsgálatokban és a forgalomba hozatal után kapták**

Szervrendszerosztály <i>Gyakoriság</i> Preferált kifejezés	Minden fokozat %	3./4. fokozat %
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		
<i>Nagyon gyakori</i>		
Fertőzés ^a	68,2	32,8
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
<i>Nagyon gyakori</i>		
Lázás neutropenia	19,1	11,6
Thrombocytopenia ^b	48,4	48,0
Neutropenia ^c	30,3	29,2
Anaemia ^d	27,1	24,2
Leukopenia ^c	26,7	26,7
<i>Gyakori</i>		
Pancytopenia ^f	5,0	4,3
Lymphopenia ^g	3,6	3,2
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
<i>Gyakori</i>		
Infúzióval összefüggő reakció ^h	7,6	3,6
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
<i>Nagyon gyakori</i>		
Hyperglycaemia ⁱ	11,2	6,9
Csökkent étvágy	27,1	6,1
<i>Gyakori</i>		
Tumorlízis-szindróma ^{**}	2,5	1,8
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
<i>Nagyon gyakori</i>		
Fejfájás	38,3	12,3
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
<i>Nagyon gyakori</i>		
Tachycardia ^j	13,0	4,3
Érbetegségek és tünetek		
<i>Nagyon gyakori</i>		
Haemorrhagia ^{*k}	67,1	23,8
Hypotonia ^l	20,2	14,8
Hypertonia ^m	17,3	10,5
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
<i>Nagyon gyakori</i>		
Nehézlégzés ⁿ	27,4	12,6
<i>Nem ismert</i>		
Interstitialis pneumonia [*]		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
<i>Nagyon gyakori</i>		
Hányás	60,6	33,6
Hasmenés	33,9	14,8
Hasi fájdalom ^o	33,2	7,2
Hányinger	71,1	39,3
Stomatitis ^p	36,1	12,3
Székrekedés	25,3	5,0
<i>Gyakori</i>		
Ascites	2,9	0,4
Dyspepsia	8,7	1,1
Oesophagitis	1,8	0,7
<i>Nem ismert</i>		
Neutropeniás colitis [*]		

Szervrendszerosztály <i>Gyakoriság</i> Preferált kifejezés	Minden fokozat %	3./4. fokozat %
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
<i>Nagyon gyakori</i>		
Emelkedett transzaminázszint ^q	24,5	18,8
Hyperbilirubinaemia ^r	13,0	10,5
<i>Gyakori</i>		
Venoocclusiv májbetegség ^s	2,9	1,1
Hepatomegalia	2,5	0,7
Sárgaság	2,2	1,1
Rendellenes májfunkció ^t	2,5	1,4
Emelkedett gamma-glutamyltranszferáz-szint	1,8	0,7
<i>Nem gyakori</i>		
Májelégtelenség ^{**}	0,4	0,4
Budd–Chiari-szindróma [#]	0,4	0,4
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
<i>Nagyon gyakori</i>		
Kiütés ^u	19,9	5,8
<i>Gyakori</i>		
Erythema ^v	9,4	2,2
Viszketés	5,4	0,4
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
<i>Nem ismert</i>		
Haemorrhagiás cystitis [*]		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
<i>Nagyon gyakori</i>		
Láz ^w	82,7	52,3
Ödéma ^x	21,3	3,2
Kimerültség ^y	41,2	11,2
Hidegrázás	67,9	17,3
<i>Gyakori</i>		
Sokszervi elégtelenség [*]	2,2	1,8
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
<i>Nagyon gyakori</i>		
Emelkedett laktát-dehidrogenáz szint a vérben	16,6	7,2
<i>-Gyakori</i>		
Emelkedett alkalikus foszfatáz szint a vérben	8,7	6,1

*A halálos kimenetelt is beleértve.

**A halálos kimenetelű gyógyszer mellékhatásokat is beleértve a forgalomba hozatalt követően.

***A relapszált AML kezelésében alkalmazott MYLOTARG (9 mg/m²) (201/202/203 vizsgálatok).

[#]Egyszeri esetek.

Rövidítés: PT = preferált kifejezés.

^a. A fertőzésbe beletartozik a sepsis és a bacteriaemia (25,6%), a gombafertőzés (10,5%), az alsó légúti fertőzés (13,0%), a felső légúti fertőzés (4,3%), a bacterialis fertőzés (3,6%), a vírusfertőzés (24,2%), a gastrointestinal fertőzés (3,3%), a bőrfertőzés (7,9%) és az egyéb fertőzések (19,5%). A forgalomba hozatalt követően (ismeretlen gyakoriságú) gombafertőzéseket, köztük pulmonalis mycosist és Pneumocystis jirovecii okozta pneumóniát^{*}; valamint baktériumfertőzéseket, köztük Stenotrophomonas-fertőzést is jelentettek.

^b. A thrombocytopenia kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Csökkent vérlemezkeszám és thrombocytopenia^{*}.

^c. A neutropenia kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Neutropenia, granulocytopenia és csökkent neutrofilszám.

^d. Az anaemia kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Anaemia és csökkent haemoglobin.

^e. A leukopenia kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Leukopenia és csökkent fehérvérsejtszám.

^f. A pancytopenia kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Pancytopenia és csontvelő-elégtelenség.

^g. A lymphopenia kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Lymphopenia és csökkent lymphocytaszám.

- ^{h.} Az infúzióval összefüggő reakcióba a következő bejelentett PT-k tartoznak: Infúzióval összefüggő reakció, urticaria, hypersensitivitas, bronchospasmus, gyógyszer-hypersensitivitas és injectio helye körüli urticaria[#].
- ^{i.} A hyperglycaemia kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Hyperglycaemia és emelkedett vérglükózszint[#].
- ^{j.} A tachycardia kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Tachycardia, sinus tachycardia, emelkedett szívfrekvencia[#] és supraventricularis tachycardia[#].
- ^{k.} A haemorrhagiába beletartozik a központi idegrendszeri haemorrhagia (5,1%), a felső gastrointestinalis haemorrhagia (21,3%), az gastrointestinalis haemorrhagia (15,2%), a subcutan haemorrhagia (28,5%), az egyéb haemorrhagia (32,9%) és az orrvérzés (28,5%).
- ^{l.} A hypotensio kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Hypotensio és csökkent vérnyomás.
- ^{m.} A hypertensio kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Hypertensio és emelkedett vérnyomás.
- ^{n.} A nehézlégzés kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Nehézlégzés és terheléses nehézlégzés.
- ^{o.} A hasi fájdalom kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Hasi fájdalom, alsó hasi fájdalom, felső hasi fájdalom, abdominalis kellemetlenség és hasi érzékenység.
- ^{p.} A stomatitis kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Nyálkahártya-gyulladás, oropharyngealis fájdalom, stomatitis, száj ulceratio, szájfájdalom, szájnyálkahártya-hólyagosodás, stomatitis aphthosa, nyelv ulceratio, glossodinia, szájnyálkahártya-erythema, glossitis[#] és oropharyngealis hólyagosodás[#].
- ^{q.} Az emelkedett transzaminázok kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: emelkedett transzaminázok, hepatocellularis károsodás, emelkedett alanin-aminotranszferáz, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz és emelkedett májenzim.
- ^{r.} A hyperbilirubinaemia kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: emelkedett bilirubin szint a vérben és hyperbilirubinaemia.
- ^{s.} A venoocclusiv májbetegség kategóriába a következő bejelentett PT-k tartoznak: Venocclusiv betegség és venoocclusiv májbetegség[#].
- ^{t.} A májfunkció, kóros kategóriába a következő bejelentett PT-k tartoznak: kóros májfunkciós vizsgálat és kóros májfunkció.
- ^{u.} A kiütés kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Kiütés, dermatitis[#], allergiás dermatitis[#], bullosus dermatitis, kontakt dermatitis, exfoliativ dermatitis[#], gyógyszer kiütés, allergiás viszketés[#] és erythemás kiütés[#], maculosus kiütés[#], maculo-papulosus kiütés, papulosus exanthema, viszkető kiütés, vesiculosus exanthema[#].
- ^{v.} Az erythema kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Erythema a katéter helyén, erythema és erythema az infusio helyén[#].
- ^{w.} A pyrexia kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Pyrexia, emelkedett testhőmérséklet és hyperthermia.
- ^{x.} Az oedema kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Oedema, arc-oedema, peripheriás oedema, arcduzzadás, generalizált oedema és periorbitalis oedema.
- ^{y.} A kimerültség kategóriába tartoznak az alábbi bejelentett preferált kifejezések: Kimerültség, asthenia, lethargia és rossz közérzet.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Hepatotoxicitás, beleértve a hepaticus VOD-ot/SOS-t

A kombinált kezelési vizsgálatban gyűjtötték a VOD és a laboratóriumi májértékek rendellenességeinek eseteit. A monoterápiás vizsgálatok elősegítették a hepatotoxicitással kapcsolatos mellékhatások további megismerését.

A kombinált kezelési vizsgálatban (N=131), 6 (4,6%) betegnél számoltak be VOD-ról a kezelés alatt vagy azt követően; ezek közül 2 reakció (1,5%) halálos kimenetelű volt (lásd 5. táblázat). Ezen VOD reakciók közül öt (3,8%) a gemtuzumab ozogamicin bármilyen dózisától számított 28 napon belül következett be. Egy VOD esemény több mint 28 nappal a gemtuzumab ozogamicin utolsó dózisa után következett be; ezen események egyike néhány nappal a HSCT-kondicionáló adagolási rend megkezdése után következett be. A gemtuzumab ozogamicin utolsó dózisától a VOD megjelenéséig eltelt medián idő 9 nap (tartomány: 2–298 nap). Két olyan betegnél is beszámoltak VOD-ról, akik a kombinált kezelési vizsgálat kontroll karán alkalmazott kemoterápiás kezelés után fellépett relapszust követően kapták a MYLOTARG-ot. Mindkét betegnél több mint 28 nappal a gemtuzumab ozogamicin-kezelés utolsó dózisa után alakult ki a VOD. Ezen betegek egyikénél a későbbi HSCT után 25 nappal alakult ki VOD.

A B1761031 monoterápiás vizsgálatban egyetlen betegnél sem jelentettek VOD eseményeket. Azonban 1 (2,0%) betegnél halálos kimenetelű kapilláriszívárgási szindrómát jelentettek, amelynek tünetei megfelelnek a VOD-nak (ascites és hyperbilirubinaemia). A 3. fokozatú hepatotoxicitási események közé tartozott az emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint (4,0%), az emelkedett alanin-amino-transzferáz-szint (2,0%), az emelkedett aszpartát-amino-transzferáz-szint (2,0%), a

hypoalbuminaemia (2,0%) és az emelkedett transzaminázszint (2,0%). Egyetlen betegnél sem fordult elő 4. fokozatú vagy 5. fokozatú hepatotoxicitás.

A potenciális kockázati tényezők elemzése alapján a MYLOTARG-ot nem frakcionált monoterápiában kapott felnőtt betegek, a gemtuzumab ozogamicin-expozíció előtt HSCT-t kapott betegek esetében 2,6-szer (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 1,448; 4,769) akkora volt a VOD kialakulásának valószínűsége, mint a gemtuzumab ozogamicin-kezelés előtt HSCT-ben nem részesült betegeknél; a gemtuzumab ozogamicin-kezelés után HSCT-t kapott betegeknél 2,9-szer (95%-os CI: 1,502; 5,636) akkora volt a VOD kialakulásának valószínűsége, mint a gemtuzumab ozogamicin-kezelés után HSCT-ben nem részesült betegeknél; valamint a kiinduláskor közepesen súlyos–súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél 8,7-szer magasabb volt (95%-os CI: 1,879; 39,862) a VOD kialakulása, mint azoknál, akiknél nem állt fenn közép-súlyos/súlyos májkárosodás a kiinduláskor.

A betegeket a 4.4 pontban leírtak szerint megfigyelés alatt kell tartani a májtoxicitás kialakulása miatt. A májtoxicitás jeleinek vagy tüneteinek kezelése az adagolás megszakítását vagy a MYLOTARG alkalmazásának abbahagyását teheti szükségessé (lásd 4.2 pont).

Myelosuppressio

A kombinációs kezeléssel vizsgáltban a korábban nem kezelt *de novo* AML-ben szenvedő betegeknél, akik a gemtuzumab ozogamicin frakcionált dózisaiban részesültek kemoterápiával kombinációban a leukociták, neutrofilek és vérlemezkek számának 3./4. fokozatú csökkenését figyelték meg rendre 131 (100%), 124 (96,1%), illetve 131 (100%) betegnél.

Az indukciós szakaszban 109 (83,2%), illetve 99 (75,6%) betegnél állt helyre a vérlemezkeszám $50\,000/\text{mm}^3$, illetve $100\,000/\text{mm}^3$ értékre. A vérlemezkeszám $50\,000/\text{mm}^3$, illetve $100\,000/\text{mm}^3$ értékre való visszaállásához medián 34, illetve 35 napra volt szükség. Az 1. konszolidációs szakaszban 92 (94,8%), illetve 71 (73,2%) betegnél állt helyre a vérlemezkeszám $50\,000/\text{mm}^3$ illetve $100\,000/\text{mm}^3$ értékre. A vérlemezkeszám $50\,000/\text{mm}^3$, illetve $100\,000/\text{mm}^3$ értékre való visszaállásához medián 32, illetve 35 napra volt szükség. A 2. konszolidációs szakaszban 80 (97,6%), illetve 70 (85,4%) betegnél állt helyre a vérlemezkeszám $50\,000/\text{mm}^3$, illetve $100\,000/\text{mm}^3$ értékre. A vérlemezkeszám $50\,000/\text{mm}^3$, illetve $100\,000/\text{mm}^3$ értékre való visszaállásához medián 36,5, illetve 43 napra volt szükség.

A válaszadó betegek közül (CR és inkomplett vérlemezkeszám-helyreállítás [CRp]) 22 (20,4%) betegnél fordult elő $50\,000/\text{mm}^3$ alatti vérlemezkeszámmal járó, a kezelésének megkezdése után 45 napig fennmaradó thrombocytopenia. A tartós thrombocytopeniával érintett betegek száma hasonló maradt a kezelési kúrák között (8 [7,4%] beteg az indukciós szakaszban és 8 [8,5%] beteg az 1. konszolidációs szakaszban, valamint 10 [13,2%] beteg a 2. konszolidációs szakaszban).

Az indukciós szakaszban 121 (92,4%), illetve 118 (90,1%) betegnél állt helyre a neutrofilszám $500/\text{mm}^3$, illetve $1000/\text{mm}^3$ ANC értékre. A neutrofilszám $500/\text{mm}^3$, illetve $1000/\text{mm}^3$ ANC értékre való visszaállásához szükséges idő mediánja 25 nap volt. A terápia 1. konszolidációs szakaszában 94 (96,9%) beteg neutrofilszáma állt vissza $500/\text{mm}^3$ értékre, és 91 (94%) beteg állt vissza $1000/\text{mm}^3$ értékre. A vérlemezkeszám $500/\text{mm}^3$, illetve $1\,000/\text{mm}^3$ értékre való visszaállásához szükséges idő mediánja 21, illetve 25 nap volt. A terápia 2. konszolidációs szakaszában 80 (97,6%) beteg neutrofilszáma állt vissza $500/\text{mm}^3$ értékre, és 79 (96,3%) beteg állt vissza $1000/\text{mm}^3$ értékre. A vérlemezkeszám $500/\text{mm}^3$, illetve $1\,000/\text{mm}^3$ értékre való visszaállásához szükséges idő mediánja 22, illetve 27 nap volt.

A kombinált kezeléssel vizsgáltban a kemoterápiával kombinált gemtuzumab ozogamicin frakcionált dózisaival kezelt, *de novo* AML-ben szenvedő betegek (N = 131) körében 102 (77,9%) betegnél fordult elő bármilyen okból súlyos (≥ 3 . fokozatú) fertőzés. 1 (0,8%) betegnél számoltak be septicus shock miatti, a kezelésből adódó halálozásról. A MYLOTARG karon 2 (1,53%) betegnél, a kontroll karon pedig 4 (2,92%) betegnél jelentettek halálos kimenetelű, súlyos fertőzést.

A kombinált kezeléssel vizsgálatban (N=131), 118 (90,1%) és 27 (20,6%) betegnél számoltak be rendre bármilyen fokozatú, illetve 3./4. fokozatú vérzésről/haemorrhagiás reakcióról. A leggyakoribb 3. fokozatú vérzések/haemorrhagiás reakciók a haematemesis (3,1%), a haemoptysis (3,1%) és a haematuria (2,3%) voltak. 4 (3,1%) betegnél számoltak be 4. fokozatú vérzésről/haemorrhagiás reakcióról (gastrointestinalis haemorrhagia, haemorrhagia és pulmonalis alveolaris haemorrhagia [2 beteg]). 3 (2,3%) betegnél számoltak be halálos kimenetelű vérzésről/haemorrhagiás reakcióról (cerebrális haematoma, intracranialis haematoma és subduralis haematoma).

A B1761031 monoterápiás vizsgálatban (N=50) 10 (20%) betegnél számoltak be 3./4. fokozatú fertőzésről. A leggyakrabban ($\geq 5,0\%$) jelentett 3./4. fokozatú fertőzés a sepsis és a pneumonia volt, egyenként 3 (6,0%) betegnél. Hat (6) (12,0%) betegnél jelentkezett 5. fokozatú fertőzés (4 [8,0%] betegnél sepsis, 1-1 [egyenként 2,0%] betegnél pedig atípusos pneumonia és COVID-19 okozta tüdőgyulladás). Bármely fokozatú vérzéses/haemorrhagiás eseményt 16 (32,0%) betegnél jelentettek. 3./4. fokozatú haemorrhagiás esemény 2 (4,0%) betegnél jelentkezett (3. fokozatú gyomorvérzés és 4. fokozatú traumás intracranialis haemorrhagia 1-1 betegnél). Nem jelentettek halálos kimenetelű vérzéses/haemorrhagiás eseményt.

A súlyos fertőzéssel, vérzéssel/haemorrhagiával vagy a myelosuppressio egyéb hatásaival, köztük a súlyos neutropeniával vagy tartós thrombocytopeniával érintett betegek ellátása a dózis késleltetését vagy a MYLOTARG teljes abbahagyását teheti szükségessé (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Immunogenitás

Mint minden terápiás célú fehérjénél, fennáll az immunogenitás lehetősége.

A MYLOTARG ellen termelődött gyógyszer elleni antitesteket (antidrug antibodies, ADA) elektrokemilumineszcenciás (ECL) módszerrel értékelték. Azon betegeknek, akik ADA-mintáját pozitívrá tesztelték, kialakítottak egy sejtalapú tesztet a MYLOTARG ellen termelt neutralizáló antitestek (neutralizing antibody, NAb) mérésére.

A B1761031 monoterápiás vizsgálatban 50, relabált vagy refrakter, CD33-pozitív AML-ben szenvedő felnőtt betegnél értékelve az ADA incidenciája 12,0% (6/50), a NAb incidenciája 2,0% (1/50) volt. Az ADA jelenléte nem volt statisztikailag szignifikáns vagy klinikailag jelentős hatással a teljes hP67.6 antitest vagy a konjugált kalikeamicin farmakokinetikájára. Egyetlen betegnél sem jelentkezett anaphylaxia, túlérzékenység vagy más, ADA-val összefüggő klinikai következmény. Nem volt arra bizonyíték, hogy az ADA-k jelenléte közvetlen összefüggésben állna valamilyen lehetséges biztonságossági problémával.

A MyeChild 01 vizsgálat dóziskereső részében 54, újonnan diagnosztizált, ≥ 12 hónapos korú gyermekgyógyászati betegnél az ADA általános incidenciája a kohorszok között 2% (1/49) volt. Nem jelentettek különös figyelmet igénylő nemkívánatos eseményt (AESI) az infúzióval összefüggésben az ADA-pozitív betegeknek.

Az ADA-k észlelése nagy mértékben függ a vizsgálati módszer szenzitivitásától és specifikusságától. Egy vizsgálat antitest-pozitivitását számos tényező befolyásolhatja, például a vizsgálati módszertan, a gemtuzumab ozogamicin koncentrációja a vérkeringésben, a mintakezelés, a mintavétel időzítése, az egyidejűleg alkalmazott kezelések és az alapbetegség. Ezen okok miatt a gemtuzumab ozogamicin elleni antitestek és az egyéb készítmények elleni antitestek előfordulási gyakoriságának összehasonlítása félrevezető eredményeket adhat.

Gyermekek és serdülők

Korábban nem kezelt AML

A MYLOTARG biztonságosságát és hatásosságát a korábban nem kezelt AML-ben szenvedő gyermekek és 15 év alatti serdülők esetén nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Az AAML0531 befejezett, véletlen besorolásos, gyermekgyógyászati III. fázisú vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a gemtuzumab ozogamicint intenzív első vonalbeli kezeléssel kombinálták 1063, *de novo* AML-ben szenvedő, újonnan diagnosztizált gyermekeknél (18 évesnél fiatalabbak, a betegek 93,7%-a) és fiatal felnőtteknél (a betegek 6,3%-a), akiknek az életkora 0–29 év között változott. A biztonságossági profil hasonló volt a gemtuzumab ozogamicint intenzív első vonalbeli kezeléssel kombináló, *de novo* AML-ben szenvedő felnőtt betegek végzett egyéb vizsgálatokban tapasztaltakhoz. A gemtuzumab ozogamicin optimális dózisát azonban gyermekgyógyászati betegeknek nem állapították meg, ugyanis az AAML0531 vizsgálatban a második dózis gemtuzumab ozogamicin alkalmazása utáni második intenzifikálási szakaszban a gemtuzumab ozogamicin kar betegek nagyobb arányban tapasztalták a neutrofilszám helyreállításához szükséges idő elhúzóódását (> 59 nap), mint az összehasonlító karon (21,0%, illetve 11,5%), és több beteg halt meg a remisszió közben (5,5%, illetve 2,8%).

A MyeChild 01 gyermekgyógyászati vizsgálat dóziskereső részében (lásd 5.1 pont), amelyben a gemtuzumab ozogamicint kombinálták indukciós kezeléssel (citarabin plusz mitoxantron vagy citarabin plusz liposzomális daunorubicin), és amelyben 54, AML-lel újonnan diagnosztizált, ≥12 hónapos korú gyermek vett részt, a biztonságossági profil hasonló volt a gemtuzumab ozogamicint intenzív kemoterápiával kombináló, a *de novo* AML-ben szenvedő felnőtt és gyermekgyógyászati betegek végzett egyéb vizsgálatokban tapasztaltakhoz. A bármely fokú fertőzés aránya 57,4% volt. A leggyakrabban jelentett ≥3. fokozatú nemkívánatos, gyógyszer által okozott reakció az összes kohorszban a lázas neutropenia (92,6%), a thrombocytopenia (90,7%), a neutropenia (87,0%) és az anaemia (83,3%) volt. A leggyakrabban jelentett súlyos nemkívánatos gyógyszer által okozott reakció az összes kohorszban a lázas neutropenia (29,6%) és a fertőzés (14,8%) volt. Súlyos lázas neutropeniát az 1. kohorsz betegeinek 13,3%-a, a 2. kohorsz betegeinek 15,0%-a és a 3. kohorsz betegeinek 57,9%-a tapasztalt. Az 1. vagy 2. ciklus után 45 nappal a betegek 27,8%-ánál nem emelkedett vissza a neutrophilszám 1000/mm³-re, és a betegek 11,1%-ánál nem emelkedett vissza a nem transzfúziófüggő thrombocytaszám 80 000/mm³-re dokumentált csontvelő-aplasia/hypoplasia miatt. A betegek 13%-ánál jelentkezett VOD a transzplantáció utáni időszakban. Halálos kimenetelű VOD a betegek 1,9%-ánál alakult ki.

Relabált vagy refrakter AML

A MYLOTARG biztonságosságát és hatásosságát relabált vagy refrakter AML-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegek esetén nem igazolták (lásd 4.1 és 4.2 pont).

Gyermekegyógyászati betegek körében (lásd 5.1 pont) a MYLOTARG értékelésével foglalkozó vizsgálatok módszeres irodalmi összefoglaló tanulmányának biztonságossági adatait a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat. MYLOTARG-ot kapó, relabált vagy refrakter AML-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel foglalkozó módszeres irodalmi összefoglaló tanulmány biztonságossági adatai

	Monoterápia						Kombináció ^a					
	Frakcionált ^b MYLOTARG			Nem frakcionált ^b MYLOTARG			Frakcionált ^b MYLOTARG			Nem frakcionált ^b MYLOTARG		
	Vizgálatok száma	N vizsgálatonként (tartomány)	Ráta ^c (%)	Vizgálatok száma	N vizsgálátonként (tartomány)	Ráta (%)	Vizgálatok száma	N vizsgálátonként (tartomány)	Ráta (%)	Vizgálatok száma	N vizsgálátonként (tartomány)	Ráta (%)
VOD	1	6	0	10	5, 30	6,8	2	3, 17	0	5	5, 84	4,4
VOD HSCT után	Nem jelentett			5	4, 14	19,1	2	3, 8	0	2	12, 28	14,7
Elhalálozás _d	1	6	0	4	6, 29	10,8	Nem jelentett			3	5, 45	6,5
Fertőzés	5 vizsgálat; N vizsgálatonként (tartomány) 12–30; 28,4%						4 vizsgálat; N vizsgálatonként (tartomány) 12–84; 42,2%					
Myelosuppressio ^e	Csaknem valamennyi beteg (> 90%) tapasztalt myelosuppressiót a vizsgálatokban											

- a: A kombinációban adott MYLOTARG esetében a 9 vizsgálatból 8 esetében vizsgált kombináció másik része a citarabin volt.
- b: A MYLOTARG frakcionált adagolása: 3 mg/m² az 1., 4. és 7. napon. Nem frakcionált adagolás: MYLOTARG (a teljes adagolási tartomány 1,8 mg/m²–9 mg/m²) ciklusonként 2 alkalommal, legalább 14 nap különbséggel.
- c: A vizsgálatok rátáit inverz varianciasúlyozással becsülték fix hatások mellett. Az arányokat Freeman–Tukey kettős arkusz-szinusz transzformáció révén transzformálták a vizsgálatok összegzése előtt, és a becsült összegzett rátát visszatranszformálták a vizsgálatok mintaméretének harmonikus átlaga alapján.
- d: A MYLOTARG utolsó dózisát követő 30 napon belül.
- e: A helyreállítás mediánja (meghatározás szerint $20 \times 10^9/l$ vagy $50 \times 10^9/l$ vérlemezkék, illetve $0,5 \times 10^9/l$ neutrofilek esetében) a vizsgált esetekben 42–48 nap a vérlemezkék, valamint 30–37 nap a neutrofilek esetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai gyakorlatban nem számoltak be a MYLOTARG túlادagolásáról. Felnőtteknél nem vizsgáltak 9 mg/m² feletti egyszeri dózisokat. A MYLOTARG-túlادagolást általános támogató intézkedésekkel kell kezelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoklonális antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, egyéb monoklonális antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, ATC-kód: L01FX02

Hatásmechanizmus

A gemtuzumab ozogamicin a CD33 által irányított ADC. A gemtuzumab a G osztály 4. alosztályába tartozó humanizált immunglobulin (IgG4), amely specifikus a humán CD33-re. Az antitestrésze specifikusan kapcsolódik a CD33 antigénhez, amely a myeloid leukaemiás blasztokon és a myelomonocytás sejtvonal éretlen, normál sejteinek felszínén megtalálható, a normál haemopoeticus őssejteken azonban elő nem forduló, sztiálsavfüggő adhéziós fehérje. Az N-acetil- γ -kalkikeamicin-dimetilhidrazid nevű kis molekula pedig egy citotoxikus, félszintetikus természetes vegyület. Az N-acetil- γ -kalkikeamicin-dimetilhidrazid kovalensen kapcsolódik az antitesthez egy AcBut (4-(4-acetilfenoxi)butanoát) linkerén keresztül. Nem klinikai adatok alapján a gemtuzumab ozogamicin rákellenes hatása az ADC kapcsolódása a CD33-expresszálo rákos sejtekhez, amelyet az ADC-CD33 komplex internalizálódása és az N-acetil- γ -kalkikeamicin-dimetilhidrazid leválása követ a linker savas közegben történő hidrolitikus hasítása révén. Az N-acetil- γ -kalkikeamicin-dimetilhidrazid aktivitása töréseket okoz a kettős szálú DNS-ben, ami apoptózis útján a sejtciklus megállásához és sejthalálhoz vezet.

Feltehetőleg a CD33-antigénhelyek nagy százalékának telítődnie kell ahhoz, hogy a kalkikeamicin a lehető legnagyobb mértékben jusson el a leukémiás blasztsejtekhez. Több, egyetlen szerrel végzett vizsgálatban mérték meg a CD33 telítettségét a MYLOTARG dózisának beadását követően relapszált és refrakter AML-ben szenvedő betegeknél. A vizsgálatokban közös volt, hogy a maximumhoz közeli perifériás CD33-telítettségét a MYLOTARG beadása után minden 2 mg/m²-es és azt meghaladó adagolási szintnél megfigyelték, ami arra utal, hogy a gemtuzumab ozogamicin alacsony dózisa is elegendő minden elérhető CD33-kötőhely telítéséhez.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

De novo AML-ben szenvedő, korábban nem kezelt betegek ALFA-0701 vizsgálata

A MYLOTARG hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű III. fázisú vizsgálatban értékelték, amely a daunorubicin és citarabin (DA) alkotta szokásos kemoterápiás indukciós kezeléshez hozzáadott MYLOTARG-ot és az önmagában alkalmazott DA-t hasonlították össze. Az alkalmas betegek 50 és 70 év közötti, *de novo* AML-ben szenvedő emberek voltak (ALFA-0701 vizsgálat). Az akut promyelocytás leukaemiában (APL, AML3) és olyan AML-ben szenvedő betegek akiknél myelodysplasiás szindróma (MDS) merült fel vagy másodlagos AML szenvedő betegek nem vehettek részt a vizsgálatban.

Az elsődleges végpont az eseménymentes túlélés (EFS) volt. A másodlagos végpontok a CR és a CRp aránya, a relapszusmentes túlélés (RFS), a teljes túlélés (OS) és a MYLOTARG-gal együtt vagy anélkül alkalmazott kombinációs DA biztonságossága voltak.

Ebben a vizsgálatban összesen 271 beteget soroltak be: 135-en 3+7 DA plusz frakcionált 3 mg/m²×3 dózis MYLOTARG alkotta indukciós kezelést, 136-an pedig csak 3+7 DA-t kaptak (lásd 4.2 pont). Besorolási kartól függetlenül engedélyezett volt egy második indukciós terápiás kúra DA-val, ez azonban nem tartalmazhatott MYLOTARG-ot. Bármelyik olyan kar betegei, akik nem részesültek második indukciós terápiás kúrában és nem érték el a CR-t az indukciót követően, idarubicin, AraC és granulocitakolónia-stimuláló faktor (G-CSF) mentőkúrát kaphattak.

A CR-t vagy CRp-t elért betegek konszolidációs kezelést kaptak 2, DNR-t és AraC-t tartalmazó kezelési kúrával, amely az eredeti randomizálásnak megfelelően tartalmazott vagy nem tartalmazott MYLOTARG-ot. A remissziót tapasztaló betegeknél allogén transzplantációt is lehetett végezni. Legalább 2 hónap intervallumot javasoltak a MYLOTARG és a transzplantáció között.

A betegek medián életkora összességében 62 év volt (tartomány: 50–70 év), a legtöbb betegnél (87,8%) az Eastern Cooperative Oncology Group teljesítménystátusz (ECOG PS) 0–1 volt kiinduláskor. A kiindulási jellemzők kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között, kivéve a nemet, ugyanis magasabb százalékban választottak be férfiakat a MYLOTARG karra (54,8%), mint a csak DA-t alkalmazó karra (44,1%). Összességében a betegek 59,0%-ánál, illetve 65,3%-ánál dokumentáltak az National Comprehensive Cancer Network (NCCN), illetve a European LeukaemiaNet (ELN) 2010 kockázati besorolása szerinti kedvező/közepes mértékű kockázatsökkenést. Összesen a 271-ből 194 betegnél (71,6%) határozták meg az AML-blasztok CD33-expresszióját áramlásos citometria alapján, a helyi laboreredmények harmonizálásával. Kevés betegnél (13,7%) a CD33-expresszió alacsony volt (a blasztok kevesebb mint 30%-a).

A vizsgálat elérte elsődleges végpontját, vagyis igazolta, hogy a frakcionált dózisokban (3 mg/m²×3 dózis) a szokásos indukciós kemoterápiát kiegészítő MYLOTARG az EFS statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását eredményezte korábban nem kezelt *de novo* AML-ben szenvedő betegeknél. Az EFS mediánja 17,3 hónap (95%-os CI: 13,4; 30,0) a MYLOTARG karon, ezzel szemben 9,5 hónap (95%-os CI: 8,1; 12,0) a csak DA-t alkalmazó karon; kockázatarány (HR) 0,562 (95%-os CI: 0,415; 0,762); 2-oldalú p = 0,0002 lograng próbával. A ALFA-0701 vizsgálat hatásossági adatait a 8. táblázat foglalja össze, és az EFS Kaplan–Meier-görbéje az 1. ábrán látható.

8. táblázat. Az ALFA-0701 vizsgálatból származó hatásossági eredmények (mITT populáció)

	MYLOTARG + daunorubicin + citarabin	daunorubicin + citarabin
Eseménymentes túlélés (a vizsgálóorvos szerint)	N = 135	N = 136
Események száma, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Medián EFS, hónapokban [95%-os CI] ^a	17,3 [13,4; 30,0]	9,5 [8,1; 12,0]
Az EFS valószínűsége 2 évnél [95%-os CI] ^b	42,1 [32,9; 51,0]	18,2 [11,1; 26,7]
Az EFS valószínűsége 3 évnél [95%-os CI] ^b	39,8 [30,2; 49,3]	13,6 [5,8; 24,8]
Kockázatarány [95%-os CI] ^c	0,562 [0,415; 0,762]	

p-érték ^d	0,0002	
Relapszusmentes túlélés (a vizsgálóorvos szerint)	N = 110	N = 100
Események száma, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Medián RFS, hónapokban [95%-os CI] ^a	28,0 [16,3; NE]	11,4 [10,0; 14,4]
Kockázatarány [95%-os CI] ^c	0,526 [0,362; 0,764]	
p-érték ^d	0,0006	
Teljes túlélés	N = 135	N = 136
Halálozások száma, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Medián OS, hónapokban [95%-os CI] ^a	27,5 [21,4; 45,6]	21,8 [15,5; 27,4]
Kockázatarány [95%-os CI] ^c	0,807 [0,596; 1,093]	
p-érték ^d	0,1646	
Válaszarány (a vizsgálóorvos szerint)	N = 135	N = 136
Teljes válasz % [95%-os CI] ^c	81,5 [73,89; 87,64]	73,5 [65,28; 80,72]
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Kockázatkülönbség [95%-os CI] ^f	7,95 [-3,79; 19,85]	
p-érték ^g	0,1457	

Az EFS elsődleges definíciója alapján: az események dátumát (az indukció sikertelensége, relapszus vagy halál) a vizsgálóorvos értékelése határozza meg.

Az mITT populációba beletartozott az összes randomizált beteg, kivéve, akik a kezelés megkezdése előtt visszavonták a beleegyezésüket, az elemzésre pedig a kiindulási besorolási kar szerint került sor.

Rövidítések: CR = teljes remisszió; CRp = teljes remisszió a vérlemezék nem teljes körű helyreállításával;

CI = megbízhatósági tartomány; EFS = eseménymentes túlélés; mITT = módosított kezelési szándék szerinti; n = szám;

N = szám; NE = nem becsülhető meg; OS = teljes túlélés; RFS = relapszusmentes túlélés.

^a. A medián becslésére a Kaplan–Meier-módszer alapján került sor; a CI a log-log transzformációs Brookmeyer–Crowley-módszeren alapul.

^b. A Kaplan–Meier-görbe alapján becsülve. Szorzatbecsléssel számított valószínűség (%); a CI számítása a túlélés valószínűségének log-log transzformációjából történt, normál közelítés és a Greenwood-képlet alkalmazásával.

^c. A Cox-féle kockázatarányos modell alapján, daunorubicin + citarabin ellenében.

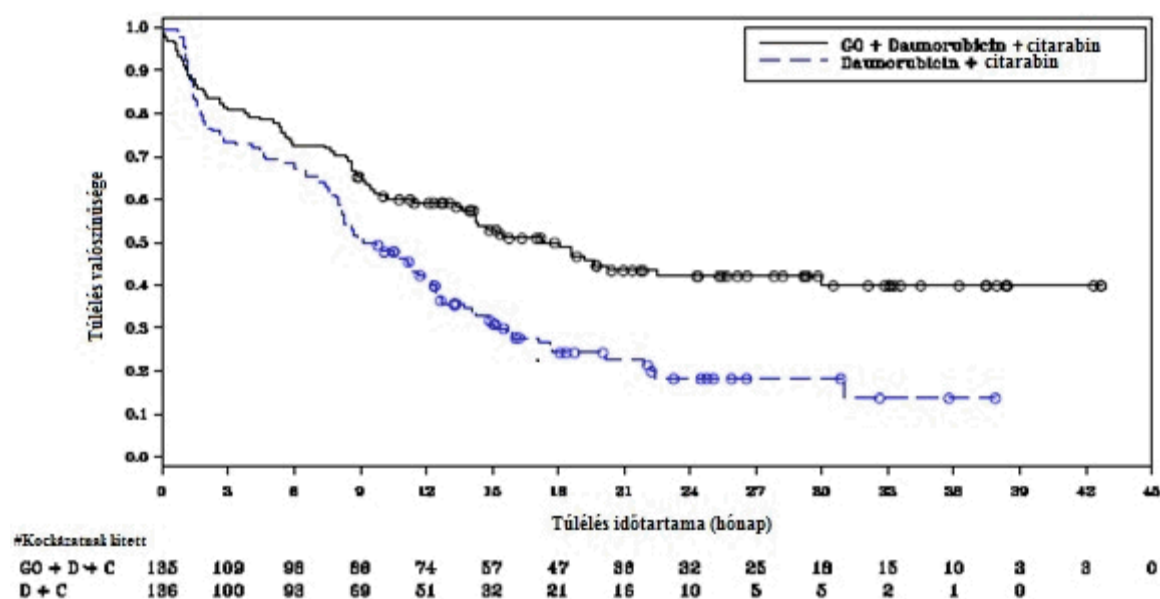
^d. 2 oldalú p-érték a lograng próbából.

^e. Válasz meghatározása: CR+CRp.

^f. A teljes válasz különbsége; a CI a Santner és Snell-módszeren alapul.

^g. Fisher-féle egzakt próbán alapul.

1. ábra. A vizsgálóorvos megítélése szerinti eseménymentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje az ALFA-0701 vizsgálatban (mITT populáció)



Megjegyzés: a karikák a cenzúrázott megfigyeléseket jelölik.
D + C = daunorubicin + citarabin

Rövidítések: C = citarabin; D = daunorubicin; GO = gemtuzumab ozogamicin; mITT = módosított kezelési szándék szerinti.

Alkalmazás kedvezőtlen prognózisú citogenetikai háttérrel rendelkező AML-ben

Az ALFA-0701 alcsoportelemzéseiben a MYLOTARG hozzáadása a szokásos kombinációs kemoterápiához nem javította az EFS-t azon betegek alcsoportjában, akiknél kedvezőtlen prognózisú citogenetikai háttér állt fenn (HR 1,11; 95%-os CI: 0,63; 1,95). A citogenetikai kockázatosztályozással és citogenetikai/molekuláris kockázatosztályozással elemzett EFS és OS a 9. és 10. táblázatban, szerepel.

9. táblázat. Eseménymentes túlélés a vizsgálóorvos szerint az AML kockázatosztályozása alapján az ALFA-0701 vizsgálatból (mITT populáció)

	MYLOTARG + daunorubicin + citarabin	daunorubicin + citarabin
Citogenetika (kedvező/átmeneti), N	94	95
Események száma, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Medián EFS hónapokban [95%-os CI] ^a	22,5 [15,5; NE]	11,6 [8,3; 13,7]
Kockázatarány [95%-os CI] ^b	0,460 [0,313; 0,676]	
p-érték ^c	< 0,0001	
Citogenetika (kedvezőtlen), N	27	30
Események száma, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Medián EFS hónapokban [95%-os CI] ^a	4,5 [1,1; 7,4]	2,8 [1,6; 8,7]
Kockázatarány [95%-os CI] ^b	1,111 [0,633; 1,949]	
p-érték ^c	0,7151	
ELN (kedvező/átmeneti), N	86	91
Események száma, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Medián EFS hónapokban [95%-os CI] ^a	22,5 [15,5; NE]	12,2 [8,5; 14,3]
Kockázatarány [95%-os CI] ^b	0,485 [0,325; 0,724]	
p-érték ^c	0,0003	
ELN (gyenge/nemkívánatos), N	37	36
Események száma, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Medián EFS hónapokban [95%-os CI] ^a	7,4 [3,7; 14,3]	4,0 [1,7; 8,6]
Kockázatarány [95%-os CI] ^b	0,720 [0,430; 1,205]	
p-érték ^c	0,2091	

Az ALFA-0701 vizsgálatnak nem a MYLOTARG-alcsoportokban elért előnyének prospektív értékelése volt a célja, az elemzés kizárólag leíró céllal kerül feltüntetésre.

Az EFS elsődleges definíciója alapján: az események dátumát (az indukció sikertelensége, relapszus vagy halál) a vizsgálóorvos értékelése határozza meg.

Az mITT-populációba beletartozott az összes randomizált beteg, kivéve akik a kezelés megkezdése előtt visszavonták a beleegyezésüket, az elemzésre pedig a kiindulási besorolási kar szerint került sor.

Rövidítések: AML = akut myeloid leukaemia; CI = konfidenciaintervallum; EFS = eseménymentes túlélés; ELN = European LeukaemiaNet; mITT = módosított kezelési szándék szerinti; n = szám; N = szám; NE = nem becsülhető.

- A medián becslésre a Kaplan–Meier-módszer alapján került sor; a CI a log-log transzformációs Brookmeyer–Crowley-módszeren alapul.
- A Cox-féle kockázatarányos modell alapján, daunorubicin + citarabin ellenében.
- 2 oldalú p-érték a lograng-próbából.

10. táblázat. Teljes túlélés az AML kockázatosztályozása alapján az ALFA-0701 vizsgálatból (mITT populáció)

	MYLOTARG + daunorubicin + citarabin	daunorubicin + citarabin
Citogenetika (kedvező/átmeneti), N	94	95
Halálozások száma, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
Medián OS hónapokban [95%-os CI] ^a	38,6 [24,4; NE]	26,0 [18,9; 39,7]
Kockázatarány [95%-os CI] ^b	0,747 [0,511; 1,091]	
p-érték ^c	0,1288	
Citogenetika (kedvezőtlen), N	27	30
Halálozások száma, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
Medián OS hónapokban [95%-os CI] ^a	12,0 [4,2; 14,2]	13,5 [9,4; 27,3]
Kockázatarány [95%-os CI] ^b	1,553 [0,878; 2,748]	
p-érték ^c	0,1267	
ELN (kedvező/átmeneti), N	86	91
Halálozások száma, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
Medián OS hónapokban [95%-os CI] ^a	45,6 [25,5; NE]	26,9 [19,3; 46,5]
Kockázatarány [95%-os CI] ^b	0,730 [0,489; 1,089]	
p-érték ^c	0,1216	
ELN (gyenge/nemkívánatos), N	37	36
Halálozások száma, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
Medián OS hónapokban [95%-os CI] ^a	13,2 [7,0; 18,5]	13,5 [10,8; 19,8]
Kockázatarány [95%-os CI] ^b	1,124 [0,677; 1,867]	
p-érték ^c	0,6487	

Az ALFA-0701 vizsgálatnak nem a MYLOTARG-alcsoportokban elért előnyének prospektív értékelése volt a célja, az elemzés kizárólag leíró céllal kerül feltüntetésre.

Az mITT-populációba beletartozott az összes randomizált beteg, kivéve akik a kezelés megkezdése előtt visszavonták a beleegyezésüket, az elemzésre pedig a kiindulási besorolási kar szerint került sor.

Rövidítések: AML = akut myeloid leukaemia; CI = konfidenciaintervallum; ELN = European LeukaemiaNet; mITT = módosított kezelési szándék szerinti; n = szám; N = szám; NE = nem becsülhető; OS = teljes túlélés

- A medián becslésére a Kaplan–Meier-módszer alapján került sor; a CI a log-log transzformációs Brookmeyer–Crowley-módszeren alapul.
- A Cox-féle kockázatarányos modell alapján, daunorubicin + citarabin ellenében.
- 2 oldalú p-érték a lograng-próbából.

Gyermekek és serdülők

Korábban nem kezelt AML

COG AAML0531

A COG AAML0531 randomizált vizsgálatban a szokásos kemoterápiát értékelték önmagában vagy MYLOTARG-gal kombinálva 1063, AML-lal újonnan diagnosztizált gyermeknél (18 évesnél fiatalabbak, a betegek 93,7%-a) és fiatal felnőttél (a betegek 6,3%-a); az átlagéletkor 8,9 év volt (tartomány: 0–29 év). A *de novo* AML-ben szenvedő betegek véletlen besorolás alapján vagy szokásos, 5 kúrából álló kemoterápiát kaptak önmagában, vagy ugyanazt a kemoterápiát 2 dózis MYLOTARG-gal (3 mg/m²/dózis), amelyet az 1., indukciós kúra során egyszer és a 2., intenzifikáló kúra során egyszer alkalmaztak. A vizsgálat igazolta, hogy a MYLOTARG hozzáadása az intenzív kemoterápiához javította az EFS-t (3 év: 50,6% illetve 44,0%; HR 0,838; 95%-os CI: 0,706; 0,995; p=0,0431) *de novo* AML-ben, ugyanis a MYLOTARG-karon csökkent a relapszus kockázata és a trend a hosszabb OS felé mutatott, ez azonban statisztikailag nem volt szignifikáns (3 év: 72,4% illetve 67,6%; HR 0,904; 95%-os CI: 0,721; 1,133; p=0,3799) Azt is felismerték azonban, hogy az alacsony kockázatú AML-ben szenvedő betegeknél magasabb toxicitás (posztremissziós toxikus mortalitás) volt

megfigyelhető. Ezt a 2., intenzifikáló kúra során adott gemtuzumab ozogamicin alkalmazását követő elnyújtott neutropeniának tulajdonították (lásd 4.2 és 4.8 pont). Összességében, a MYLOTARG-karon 29 (5,5%) beteg, a komparátor-karon pedig 15 (2,8%) beteg halt meg remisszió alatt. Emiatt a gemtuzumab ozogamicin optimális dózisát gyermekgyógyászati betegeknél nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

MyeChild 01

A MyeChild 01 gyermekgyógyászati vizsgálat fő dóziskereső részében azoknak a MYLOTARG 3 mg/m² dózisoknak a számát vizsgálták (legfeljebb 3 dózsig; minden dózist egy 5 mg-os injekciós üveg/dózisban maximalizáltak), amennyi az indukciós kezelésben biztonságosan kombinálható citarabin plusz mitoxantronnal vagy citarabin plusz liposzomális daunorubicinnel. A fő beválasztási kritériumok közé tartozott a betegek ≥ 12 hónap és < 18 év közötti életkora a vizsgálatba lépéskor, valamint az AML/nagy kockázatú MDS ($> 10\%$ blaszt a csontvelőben)/izolált myeloid sarcoma diagnózisa korábbi kezelés nélkül. 3 kohorsz volt, amelyek az indukciós fázisban adott MYLOTARG infúziók számában különböztek: 1. kohorsz (n=15): a betegek egy dózis MYLOTARG-ot kaptak (3 mg/m²) az indukciós kemoterápia 1. ciklusának 4. napján. 2. kohorsz (n=20): a betegek egy dózis MYLOTARG-ot kaptak (3 mg/m²) az indukciós kemoterápia 1. ciklusának 4. és 7. napján. 3. kohorsz (n=19): a betegek egy dózis MYLOTARG-ot kaptak (3 mg/m²) az indukciós kemoterápia 1. ciklusának 4., 7. és 10. napján. Az 55 bevont beteg közül 30 (54,5%) beteg volt 2 év és < 12 év közötti életkorú, 32 (58,2%) volt fiú, és az összes beteg medián életkora 7,0 (tartomány: 1, 17) év volt. Noha a hatásosság másodlagos végpont volt, a kezelt betegek (n=4) között a legjobb általános választ (CR+CRi) 49 (90,7%; 95%-os CI: 79,7%, 96,9%) beteg elérte (1. kohorsz: 80,0%, 2. kohorsz: 95,0%, 3. kohorsz: 94,7%). Mérhető maradványbetegség- (MRD) negativitást 35 (71,4%) betegnél jelentettek a 2. kezelési ciklus után (1. kohorsz: 58,3%, 2. kohorsz: 78,9%, 3. kohorsz: 72,2%). A MyeChild 01 vizsgálat még folyamatban van. A gemtuzumab ozogamicin optimális dózisát gyermekeknél és serdülőknél még nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

Relabált vagy refrakter AML

A MYLOTARG relabált vagy refrakter AML-ben szenvedő gyermekek és serdülők körében történő értékelésével egy több vizsgálatot átfogó módszeres irodalmi összefoglaló tanulmány foglalkozik, amely 16 megjelent tudományos cikk, valamint az Amerikai Egyesült Államok-beli Kiterjesztett Hozzáférési Vizsgálat (lásd 4.8 pont) 454 betegének adatait öleli fel, akik MYLOTARG-ot kaptak vagy monoterápiában (egyszeri vagy frakcionált adagolásban) vagy pedig kombinációban. A vizsgálatok medián mérete 15 beteg (tartomány: 5–105 beteg). Az összesített minimum és maximum életkor tartománya 0–22,3 év; az összesített medián életkor 8,7 év a kezelés időpontjában.

A legtöbb vizsgálatban engedélyezés előtti gyógyszerhasználat történt (70,6%). MYLOTARG-ot a vizsgálatok 47,1%-ában monoterápiában, 23,5%-ában pedig kombináció részeként adták, a vizsgálatok 29,4%-ában pedig mindkét kezelési típus előfordult. A MYLOTARG teljes adagolási tartománya 1,8 mg/m² – 9 mg/m². A kombinációban alkalmazott MYLOTARG esetében 9-ből 8 vizsgálatban citarabin alapú adagolási rendet alkalmaztak. A vizsgálatok 23,5%-ában a betegek többsége frakcionált dózisokban (3 mg/m² az 1., 4. és 7. napon) kapta a MYLOTARG-ot, a vizsgálatok 35,3%-ában pedig 3 mg/m² feletti dózisokat alkalmaztak. A MYLOTARG-ot indukciós kezelésként alkalmazták a legtöbb vizsgálatban (82,4%).

A MYLOTARG monoterápiában a válaszarány (CR/CRp/CRi; a vizsgálatok súlyozott átlagai) 33,3% a frakcionált adagolás (1 vizsgálat), illetve 24,3% a nem frakcionált adagolás (9 vizsgálat) esetében. Kombinációs elrendezésben a válaszarány 49,0% nem frakcionált MYLOTARG (3 vizsgálat), illetve 38,8% frakcionált MYLOTARG (2 vizsgálat) esetében.

A myelosuppresszióra, fertőzésekre, összesített VOD-ra és HSCT utáni VOD-ra, valamint halálozásra – amelyek a MYLOTARG esetében ismert nemkívánatos események (lásd 4.8 pont és 7. táblázat) – vonatkozó biztonságossági adatok az irodalomból származnak.

Az elemzés korlátai többek között egyes vizsgálatok esetében a kis mintavételi szám, a vizsgálatok heterogenitása és a kontrolladatok hiánya az elrendezésből adódóan.

Szív-elektrofiziológia

A MYLOTARG korrigált QT-intervallumra gyakorolt hatását a B1761031 monoterápiás vizsgálatban 50, relabált vagy refrakter, CD33-pozitív AML-ben szenvedő felnőtt betegnél értékelték. Terápiás plazmakoncentráció mellett a QTcF-intervallum legnagyobb átlagos változása a kiinduláshoz képest 5,10 ms volt (90%-os CI: 2,15; 8,06 ms). Nem volt olyan beteg, akinél a QTcF maximális megnyúlása a kiinduláshoz képest >60 ms volt, és egyetlen betegnél sem tapasztaltak QTcF >480 ms értéket. Egy (1) pitvarfibrilláció (3. fokozatú) és egy (1) supraventricularis tachycardia (3. fokozatú) jelentkezett ugyanannál a betegnél. Nem jelentettek 4. fokozatú vagy 5. fokozatú cardialis ingerületvezetési nemkívánatos eseményt.

A koncentráció–QTc-intervallum elemzése alapján a QTcF kiinduláshoz képest várt medián változása a teljes hP67.6 antitest esetében 0,842 ms (95%-os CI: –1,93; 3,51 ms) volt az átlagos megfigyelt plazma C_{max} esetén. A nem konjugált kalikeamicin esetén a QTcF kiinduláshoz képest várt medián változása 0,602 ms (95%-os CI: –2,17; 2,72 ms) volt a hozzávetőleges, megfigyelt plazma C_{max} esetén a MYLOTARG javasolt adagolási rendben történő alkalmazását követően.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A gemtuzumab ozogamicin olyan antitest-hatóanyag konjugátum (ADC), amely a CD33 által irányított monoklonális antitestből (hP67.6) és az ehhez kovalensen kapcsolt N-acetil-gamma-kalikeamicin citotoxikus ágensből áll. A gemtuzumab ozogamicin farmakokinetikáját (PK) az antitest (hP67.6), valamint a kalikeamicin konjugált és nem konjugált származékai PK-jellemzőinek mérésével határozzák meg.

A klinikai farmakokinetikai adatokat a MYLOTARG monoterápiás adagolási rendjét követően (3 mg/m²-től legfeljebb egy darab 5 mg-os injekciós üveg mennyiségig az 1., 4. és 7. napon) gyűjtötték relapszált/refrakter AML-ben szenvedő felnőtt betegektől. Az AUC₃₃₆ és C_{max} geometriai átlagával mért expozíciók a konjugált kalicheamicin és a teljes hP67.6 antitest többszöri adagolását követően 461 500 pg×óra/ml és 11 740 pg/ml; illetve 26 820 ng×óra/ml és 585,6 ng/ml voltak. A nem konjugált kalikeamicin PK-adatai plazmabeli instabilitási problémák miatt nem kerülnek ismertetésre.

Eloszlás

Az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid *in vitro* körülbelül 97%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez. Az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja *in vitro*. Betegekben a hP67.6 antitest teljes megoszlási térfogata (a V_1 [13,0 l] és a V_2 [6,91 l] összege) hozzávetőlegesen 20 l-nek adódott.

Biotranszformáció

A gemtuzumab ozogamicin elsődleges metabolikus útvonala várhatólag az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid hidrolízise. *In vitro* vizsgálatokban igazolták, hogy az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid jelentős mértékben metabolizálódik, elsősorban a diszulfid molekularesz nem enzimatisz redukciója révén. Az így keletkező metabolitok aktivitása (citotixicitása) várhatólag jelentősen gyengült.

Gyógyszerköcsönhatások

Egyéb gyógyszerek hatása a gemtuzumab ozogamicinre

Az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid *in vitro* elsősorban nem enzimatisz úton metabolizálódik. Ezért a gemtuzumab ozogamicin egyidejű alkalmazása a citokróm- (CYP) P450 inhibitoraival és

induktorai, illetve a gyógyszer-metabolizáló uridin-difoszfát-glukuronil-transzferáz enzimekkel (UGT-k) nem befolyásolja az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid expozícióját.

Populációs farmakokinetikai (PK) elemzések alapján a gemtuzumab ozogamicin és hidroxürea, DNR és AraC kombinációja várhatólag nem idéz elő klinikailag jelentős változásokat a hP67.6 vagy a nem konjugált kalikeamicin PK-jában.

A gemtuzumab ozogamicin hatása egyéb gyógyszerekre

CYP-szubsztrátokra kifejtett hatás

Az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid és a gemtuzumab ozogamicin *in vitro* alacsony potenciállal gátolta a CYP1A2, CYP2A6 (csak gemtuzumab ozogamicinnal vizsgálták), a CYP2B6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6 és a CYP3A4/5 aktivitását klinikailag releváns koncentrációkban. Az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid és a gemtuzumab ozogamicin *in vitro* alacsony potenciállal indukálta a CYP1A2, a CYP2B6 és a CYP3A4 aktivitását klinikailag releváns koncentrációkban.

UGT-szubsztrátokra kifejtett hatás

Az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid *in vitro* alacsony potenciállal gátolta az UGT1A1, az UGT1A4, az UGT1A6, az UGT1A9 és az UGT2B7 aktivitását klinikailag releváns koncentrációkban.

Hatóanyagtranszporter-szubsztrátokra kifejtett hatás

Az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid *in vitro* alacsony potenciállal gátolta a P-gp, az emlőrák-rezisztenciaprotein (BCRP), az epesó export pumpa (BSEP), a multidrogrezisztencia-protein (MRP) 2, a multidrog és toxin extrúzió protein (MATE) 1 és a MATE2K, az organikus aniontranszporter (OAT) 1 és az OAT3, az organikus kationtranszporter (OCT) 1 és OCT2, valamint az organikus aniontranszport-poli-peptid (OATP) 1B1 és az OATP1B3 aktivitását klinikailag releváns koncentrációkban.

Egyidejűleg alkalmazott kemoterápiás szerekre kifejtett hatás

Populációs farmakokinetikai (PK) elemzések alapján a gemtuzumab ozogamicin és DNR, valamint AraC kombinációja előrejelezhetően nem vált ki klinikailag jelentős változásokat e szerek farmakokinetikájában.

Elimináció

A gemtuzumab ozogamicin farmakokinetikáját jól jellemezték egy kétkompartmentes modell segítségével lineáris és időfüggő clearance komponensek alkalmazásával. 50, relabált vagy refrakter AML-ben szenvedő betegnél, a MYLOTARG monoterápiás adagolási rendjét követően (3 mg/m²-től legfeljebb egy darab 5 mg-os injekciós üveg mennyiségig az 1., 4. és 7. napon) a teljes hP67.6 antitest clearance-e 0,288 l/óra volt, és a terminális eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) a becslés szerint 96,6 óra volt.

Farmakokinetikai meghatározott alany- vagy betegcsoportoknál

Életkor, rassz és nem

A populációs PK-elemzés alapján az életkor, a nem és a rassz nem befolyásolja a gemtuzumab ozogamicin eloszlását.

Májkárosodás

Májkárosodásban nem végeztek célzott PK-vizsgálatokat gemtuzumab ozogamicinnal.

Egy populációs PK-elemzés alapján a gemtuzumab ozogamicin clearance-ét (hP67.6 antitest és nem konjugált kalikeamicin) várhatólag nem befolyásolja az amerikai nemzeti rákkutató intézet szervdiszfunkció-munkacsoportjának (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; NCI ODWG) meghatározása szerinti enyhe májkárosodási státusz. Az elemzésben 405 olyan beteg vett részt, akik a következő NCI ODWG szerinti károsodási kategóriákat képviselték: enyhe (B1, n=58 és B2, n=19), közepesen súlyos (C, n=6) és normál májfunkció (n=322) (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban nem végeztek célzott PK-vizsgálatokat gemtuzumab ozogamicinnel.

406 beteg populációs PK-elemzése alapján a gemtuzumab ozogamicin clearance-e enyhe vesekárosodásban (kreatinin clearance [CL_{cr}] 60–89 ml/perc; n=149) vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (CL_{cr} 30–59 ml/perc; n=47) hasonló volt a normál vesefunkciójú ($CL_{cr} \geq 90$ ml/perc; n=209) betegekénél mérthez. Nem vizsgálták a gemtuzumab ozogamicin farmakokinetikáját súlyos vesekárosodással élő betegekénél.

Gyermekek és serdülők

Klinikai PK-adatokat az indukciós terápiás MYLOTARG egy adagolási rendje (3 mg/m², legfeljebb egy 5 mg-os injekciós üveg alkalmazása a 4., 7. és 10. napon) után gyűjtöttek ≥ 12 hónapos korú, újonnan diagnosztizált AML-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegektől. A harmadik dózis után az AUC_{tau} - és a C_{max} -értékkel mért expozíciók a konjugált kalikeamicin és az összes hP67.6 antitest esetében sorrendben 777 300 pg×óra/ml és 24 340 pg/ml, illetve 46 500 ng×óra/ml és 1336 ng/ml voltak.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású toxicitás

A legfontosabb toxicitások a májban, a csontvelőben és a limfoid szervekben, a hematológiai paraméterekben (csökkent VVT-tömeg és FVS-szám, elsősorban limfociták), a vesében, a szemben, valamint a férfi és női reproduktív szervekben fordultak elő. Patkányokban a májra, a vesére és a hím reproduktív szervekre, valamint majmokban a limfoid szövetekre kifejtett hatások visszafordíthatatlanok voltak (a harmadik, 3 mg/m²-es dózist követően a humán klinikai expozíciót az AUC_{168} alapján patkányoknál hozzávetőlegesen 18-szorosan, majmoknál 36-szorosan meghaladó dózisok esetén). Majmokban a női reproduktív szervekre, valamint a szemre kifejtett hatások a 12 hetes vizsgálatban károsak voltak a harmadik, 3 mg/m²-es dózist követő humán klinikai expozíciót az AUC_{168} alapján körülbelül 193-, illetve 322-szeresen meghaladó dózisok esetén. Az állatokban tapasztalt irreverzibilis hatások emberi vonatkozása nem tisztázott. Nem észleltek idegrendszeri eseményeket állatoknál a MYLOTARG beadását követően. Patkányoknál egyéb antitest-kalikeamicin konjugátumok esetén idegrendszeri elváltozásokat azonosítottak.

Genotoxicitás

A gemtuzumab ozogamicin klasztogénnek bizonyult. Ez egybevág a kalikeamicin és más enediyne tumorellenes antibiotikumok ismert DNS-törés-indukáló hatásával. Az N-acetil- γ -kalikeamicin-DMH (a felszabadult citotoxin) mutagénnek és klasztogénnek bizonyult.

Karcinogenitás

Célzott karcinogenitási vizsgálatokat gemtuzumab ozogamicinnel nem végeztek.

Toxicitásvizsgálatokban patkányoknál a harmadik, 3 mg/m²-es humán dózist követő humán klinikai expozíciót az AUC₁₆₈ alapján körülbelül 54-szeresen meghaladó expozíció esetén preneoplasticus elváltozások (minimálistól enyhéig terjedő ovális sejt hyperplasia) alakultak ki. Nem figyeltek meg preneoplasticus vagy neoplasticus elváltozásokat majmokban a harmadik, 3 mg/m²-es humán dózist követő humán klinikai expozíciót az AUC₁₆₈ alapján körülbelül 115-szörösen meghaladó expozíció esetén. Ezeknek az állatokban tapasztalt hatásoknak az emberi vonatkozása nem tisztázott.

Reproduktív toxicitás

Egy nőstény patkányoknál végzett termékenységvizsgálatban a sárgatestek kis mértékben csökkent számát, valamint fokozott embrionális letalitást észleltek anyai toxicitás (a harmadik, 3 mg/m²-es humán dózist követő humán klinikai expozíciót az AUC₁₆₈ alapján körülbelül 9,7-szeresen meghaladó expozíció) esetén. Nőstény majmok reproduktív szerveire kifejtett hatásokat figyeltek meg a 12 hetes vizsgálat során (petefészek, petevezeték, méh és méhnyak atrófiája, a harmadik, 3 mg/m²-es humán dózist követő humán klinikai expozíciót körülbelül 193-szorosan meghaladó expozíció esetén).

Egy hím termékenységi vizsgálatban a hím reprodukcióra kifejtett hatások között a spermatogoniumok és spermatocyta számának csökkenése, a here spermatidjainak és az mellékherében található sperma csökkenése, a spermatidok sejtmagjának vakuolizációja és/vagy óriássejtek megjelenése szerepelt. Továbbá a herékre, a mellékherékre és az emlőmirigyekre, valamint a termékenységre kifejtett hatásokat is azonosítottak. Amikor a hím patkányokat ismét pároztatták egy 9 hetes adagolás nélküli időszakot követően, a spermára és a termékenységre kifejtett hatások kedvezőtlenebbek voltak. Megfigyelhető volt azonban a here alacsonyabb spermatogonium- és spermatocytaszámának részleges helyreállása. A hím patkányok reproduktív szerveire kifejtett hatások részlegesen visszafordíthatók vagy visszafordíthatatlanok voltak (lásd 4.6 pont). Majmoknál a hím reproduktív szervekre (herék, mellékherék, ondóhólyag) kifejtett hatásokat figyeltek meg a harmadik, 3 mg/m²-es dózist követő humán klinikai expozíció körülbelül 66-szorosa esetén.

Egy embryofetalis toxicitásvizsgálatban alacsonyabb magzati testtömeget, a magzati „wavy ribs” rendellenesség magasabb incidenciáját, valamint a magzati csontozati ossificatio alacsonyabb incidenciáját figyelték meg. A fokozott embrionális letalitás, valamint a magzati morfológiai anomáliák számának emelkedése közé tartozott az ujjak malformatiói, az aortaív hiánya, a mellső végtagok hosszú csontjait érintő anomáliák, a deformált scapula, a verterbralis centrum hiánya és a sternebra-fúzió. Anyai toxicitás mellett fokozott embrionális letalitást is megfigyeltek. A legalacsonyabb embryofetalis hatásokkal járó dózis az AUC₁₆₈ alapján a harmadik 3 mg/m² humán dózist követő humán klinikai vizsgálati expozíció 9,7-szeresének felelt meg (lásd 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Dextrán 40

Szacharóz

Nátrium-klorid

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát

Vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

5 év.

A feloldott és hígított oldat

A feloldott és hígított MYLOTARG-oldatokat fénytől védve kell tárolni. Az oldatokat haladéktalanul fel kell használni. A feloldott és hígított oldat nem fagyasztható.

Ha a készítményt nem lehet azonnal felhasználni:

- Feloldás után az eredeti injekciós üveg legfeljebb 16 órán keresztül tárolható hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) vagy legfeljebb 3 órán keresztül szobahőmérsékleten (30 °C alatt).
- A hígított oldat legfeljebb 18 óráig tárolható hűtőszekrényben (2 °C–8 °C), és legfeljebb 6 órán keresztül szobahőmérsékleten (30 °C alatt). A szobahőmérsékleten (30 °C alatt) engedélyezett időtartamba beletartozik a hígított oldat elkészítése, szükség esetén a hőmérséklet-kiegyenlítés és a beadás a betegnek. A hígított oldat elkészítésétől a beadásig eltelt idő nem haladhatja meg a 24 órát.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 mg gemtuzumab ozogamicint tartalmazó I. típusú borostyánszínű injekciós üveg butilgumi dugóval, peremezett zárral és lepattintható kupakkal.

Dobozonként 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Megfelelő aszeptikus technikát kell alkalmazni az elkészítés és feloldás során. A MYLOTARG fényérzékeny, ezért az elkészítés, feloldás és beadás során óvni kell az ultraibolya sugárzástól.

Feloldás

- Számolja ki a MYLOTARG szükséges dózisát (mg-ban).
- A feloldás előtt várjon körülbelül 5 percet, amíg az injekciós üveg szobahőmérsékletűre (legfeljebb 30 °C-ra) melegszik. Az 5 mg-os injekciós üvegek tartalmát oldja fel egyenként 5 ml injekcióhoz való vízzel az egyszer használatos 1 mg/ml koncentrációjú gemtuzumab ozogamicin oldat elkészítéséhez.
- A feloldódást elősegítheti az injekciós üveg óvatos forgatásával. Ne rázza!
- Nézze meg az elkészített oldatot, hogy nem tartalmaz-e részecskéket, és nem színeződött-e el. A kész oldat apró, fehér vagy törtfehér színű, opálostól áttetszőig változó, amorftól szálasig terjedő alakú szemcséket tartalmazhat.

- A MYLOTARG nem tartalmaz bakteriosztatikus tartósítószert.
- Ha az elkészített oldatot nem lehet azonnal felhasználni, az eredeti injekciós üvegben tárolható legfeljebb 16 óráig hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) és ebből az időtartamból legfeljebb 3 óráig lehet szobahőmérsékleten (30 °C alatt). Fénytől védett helyen tárolandó és nem fagyasztható!

Hígítás

- Számolja ki a megfelelő dózishoz szükséges elkészített oldat térfogatát a beteg testfelülete alapján. Szívja fel a szükséges mennyiséget az injekciós üvegből. A MYLOTARG üvegek 5 mg gyógyszert tartalmaznak töltés nélkül. Az utasításnak megfelelő 1 mg/ml-es koncentrációra történő hígításkor az üveg extrahálható tartalma 4,5 mg (4,5 ml). Fénytől védett helyen tárolandó. Semmisítse meg az injekciós üvegben maradt fel nem használt oldatot.
- A dózisokat 0,075 mg/ml és 0,234 mg/ml közötti koncentrációra kell beállítani az alábbi utasításoknak megfelelően:
 - A 3,9 mg alatti dózisokat fecskendővel kell a beadáshoz előkészíteni. Az elkészített MYLOTARG-oldatot adja hozzá a fecskendőben lévő 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióhoz, hogy a kész koncentráció 0,075 mg/ml és 0,234 mg/ml között legyen. Fénytől védett helyen tárolandó.
 - A 3,9 mg-os vagy annál nagyobb dózisokat fecskendőben vagy infúziós zsákban kell hígítani megfelelő térfogatú 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióban úgy, hogy a kész koncentráció 0,075 mg/ml és 0,234 mg/ml között legyen. Fénytől védett helyen tárolandó.
- A hígított oldat összekeveréséhez óvatosan fordítsa az infúziós edényt fejjel lefelé. Ne rázza!
- A 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való hígítás után azonnal be kell adni a MYLOTARG-oldatot. Ha nem használják fel azonnal, a hígított oldat legfeljebb 18 óráig tárolható hűtőszekrényben (2 °C–8 °C), és legfeljebb 6 órán keresztül szobahőmérsékleten (30 °C alatt). A szobahőmérsékleten (30 °C alatt) engedélyezett időtartamba beletartozik a hígított oldat elkészítése, szükség esetén a hőmérséklet-kiegyenlítés és a beadás a betegnek. A hígított oldat elkészítésétől a beadásig eltelt idő nem haladhatja meg a 24 órát. Fénytől védett helyen tárolandó és nem fagyasztható!
- Javasolt, hogy az infúziós edény anyaga polivinil-klorid (PVC) DEHP-vel, etilén-vinil-acetáttal (EVA) vagy poliolefin (polipropilén és/vagy polietilén) legyen.

Beadás

- A hígított oldatot szűrni kell. A MYLOTARG beadásához a szerelékbe épített, alacsony fehérjekötésű 0,2 mikronos poliéterszulfon (PES) szűrőt kell használni.
- A fecskendővel beadott dózisokhoz kis átmérőjű (microbore) infúziós szereléseket és a szerelékbe épített, alacsony fehérjekötésű 0,2 mikronos poliéterszulfon (PES) szűrőt kell használni.
- Az infúzió során az intravénás zsákot vagy a fecskendőket fényvédővel kell óvni a fénytől (beleértve az ultraibolya fényt is). Az infúziós szereléket nem kell védeni a fénytől.
- 2 óra alatt kell beadni a hígított oldatot. Az infúzió beadását a hígított oldat szobahőmérsékleten (30 °C alatt) engedélyezett 6 órás tárolási idejének lejártá előtt be kell fejezni.
- A beadáshoz (DEHP-tartalmú vagy DEHP-mentes) PVC-ből, poliuretánból vagy polietilénből készült infúziós szerelék javasolt.

A MYLOTARG-ot ne keverje, és ne adja be infúzió formájában egyéb gyógyszerrel együtt!

A hígításra, tárolásra és beadásra vonatkozó információkat lásd még a 6.3 pontban.

Megsemmisítés

Be kell tartani a rákellenes gyógyszereknél előírt, toxikus hulladék kezelésére vonatkozó előírásokat.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1277/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. április 19.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. november 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓ ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyagok gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgium

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

MYLOTARG 5 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
gentuzumab ozogamicin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg gentuzumab ozogamicin injekciós üvegenként.
Az elkészítés után minden injekciós üveg 1 mg/ml gentuzumab ozogamicint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Dextrán 40, szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozában tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1277/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

MYLOTARG 5 mg por koncentrátumhoz
gentuzumab ozogamicin
Intravénás infúzióhoz feloldás és hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

MYLOTARG 5 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz gemtuzumab ozogamicin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a MYLOTARG, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a MYLOTARG alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be a MYLOTARG-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a MYLOTARG-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a MYLOTARG, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A MYLOTARG hatóanyaga a gemtuzumab ozogamicin, egy vérrákellenes gyógyszer, amely egy monoklonális antitestből és a hozzákapcsolt, rákos sejtek elpusztítására szánt hatóanyagból áll. Ezt a hatóanyagot a monoklonális antitest juttatja el a rákos sejtekhez. A monoklonális antitest olyan fehérje, amely felismer bizonyos rákos sejteket.

A MYLOTARG-ot a daganatos betegség egyik formája, az úgynevezett akut mieloid leukémia (AML) kezelésére alkalmazzák, amelyben a csontvelő rendellenes fehérvérsejteket termel. A MYLOTARG az AML kezelésére szolgál 15 év feletti betegeknek, akik másféle kezelést még nem próbáltak. A MYLOTARG nem alkalmazható azoknál a betegeknél, akik az úgynevezett akut promielocitás leukémiában (APL) szenvednek.

2. Tudnivalók a MYLOTARG alkalmazása előtt

A MYLOTARG nem adható be Önnek:

- ha allergiás a gemtuzumab ozogamicinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer első beadásakor és a kezelés során szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek:

- **ha májproblémái vannak vagy voltak valaha:** A MYLOTARG a kezelés alatt vagy azután egy potenciálisan életveszélyes állapotot, úgynevezett venookkluzív májbetegséget okozhat, amelynek során a máj ereit vérrögök károsítják és zárják el. Ez folyadék-visszatartáshoz, gyors súlygyarapodáshoz, a máj megnagyobbodásához (ez fájdalmas is lehet) és hasvízkórhoz (nagy mennyiségű folyadék gyűlik fel a hasüregben) vezethet;
- **allergiás reakció:** ha magas sípoló hangot ad ki belégzéskor (sípoló légzés), nehézlégzésben szenved, légszomja van vagy köhög (nyák ürítésével vagy anélkül), csalánkiütést, viszketést, duzzanatot tapasztal vagy lázat és hidegrázást (az infúzióval összefüggő reakció jelei) észlel a MYLOTARG infúzió beadása közben vagy kevéssel azután;

- **fertőzés:** ha ténylegesen vagy feltételezése szerint fertőzésben szenved, hidegrázást és reszketést érez, vagy melegséget érez vagy ha láza van. Egyes fertőzések súlyosak vagy életveszélyesek lehetnek;
- **vérzés:** ha szokatlan vérzése van, vérzik az ínye, könnyen lesz véraláfutásos vagy ha rendszeresen vérzik az orra;
- **vérszegénység:** ha fáj a feje, fáradt, szédül vagy sápadt;
- **infúziós reakció:** ha a MYLOTARG infúzió beadása közben vagy röviddel azután infúzióval összefüggő tüneteket, például szédülést, csökkent vizeletürítést, zavartságot, hányást, hányingert, duzzanatot, légszomjat vagy szívritmuszavart tapasztal (ezek egy potenciálisan életet veszélyeztető szövődmény, az úgynevezett tumorlízis-szindróma tünetei lehetnek).

Gyermekek és serdülők

A MYLOTARG nem alkalmazható gyermekeknél és 15 év alatti serdülőknél, mert ebben a populációban nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Egyéb gyógyszerek és a MYLOTARG

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beletartoznak a vénán keresztül kapható gyógyszerek és a gyógynövényekből készült gyógyszerek is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Kerülje a teherbe esést és a gyermekvállalást, mert nemkívánatos hatások kockázatának tenné ki a gyermeket. A nőknek 2 hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés során és az utolsó adagot követően legalább 7 hónapon át. A férfiaknak 2 hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés során és az utolsó adagot követően legalább 4 hónapon át. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a gyógyszer alkalmazása alatt Ön vagy partnere teherbe esik.

A kezelés előtt kérjen tanácsot a termékenység megőrzésére vonatkozóan.

Ha Ön MYLOTARG-kezelésre szorul, abba kell hagynia a szoptatást a kezelés alatt és a kezelést követően legalább 1 hónapon át. Beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szokatlanul kimerültnek érzi magát, szédül vagy fáj a feje (ezek a MYLOTARG nagyon gyakori mellékhatásai), akkor ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket.

A MYLOTARG nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer adagonként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz lényegében „nátriummentes”.

3. Hogyan adják be a MYLOTARG-ot?

- A MYLOTARG-ot kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni vénán keresztül, cseppek (intravénás infúzió) formájában folyamatosan, 2 órán keresztül.
- A helyes adagot a kezelőorvosa határozza meg.
- Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember módosíthatja az adagot, és megszakíthatja vagy le is állíthatja a MYLOTARG-kezelést, ha bizonyos mellékhatások jelentkeznek Önnél.
- Kezelőorvosa csökkentheti az adagot attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre.
- Kezelőorvosa a kezelés alatt vérvizsgálatokat fog végezni a mellékhatások és annak ellenőrzésére, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre.

- A MYLOTARG-kezelés előtt Ön néhány olyan gyógyszert kap, amelyek segítenek egyes tünetek – köztük az infúziós reakcióként ismert láz és hidegrázás – csökkentésében, amelyek a MYLOTARG-infúzió alatt vagy röviddel azután jelentkezhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások közül néhány súlyos lehet és előfordulhat a MYLOTARG-kezelés beadása közben vagy azután. Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja (lásd még a 2. pontban: „Tudnivalók a MYLOTARG alkalmazása előtt”):

- **Májproblémák**
Azonnal szóljon kezelőorvosának gyors súlygyarapodás, a has jobb felső részében jelentkező fájdalom vagy hasi duzzanatot okozó folyadékgyülem kialakulása esetén. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet és rendellenességeket találhat a máj vérvizsgálataiban, amelyek egy potenciálisan életet veszélyeztető állapot, az úgynevezett venookkluzív májbetegség jelei lehetnek.
- **Vérzés (a vérlemezkék – a vér alakos elemei – alacsony számára utaló jelek)**
Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha könnyen alakul ki Önnél véraláfutás, vagy ha rendszeresen vérzik az orra, vagy ha fekete, szurokszerű székletet ürít, vért köhög fel, véres köpetet köhög fel, szédül, elájul vagy zavart lesz.
- **Fertőzések (a neutrofilek – fehérvérsejtek – alacsony számára utaló jelek)**
Egyes, vírusok, baktériumok vagy egyéb, potenciálisan életet veszélyeztető fertőzések súlyosak lehetnek.
- **A tumorlízis-szindrómának nevezett szövődmény**
Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha olyan tünetei alakulnak ki, mint a szédülés, csökkent vizeletürítés, zavartság, hányás, hányinger, duzzanat, légszomj vagy szívritmuszavar.
- **Infúziós reakciók**
Az ilyen típusú gyógyszerek (monoklonális antitestek) infúziós reakciókat, például kiütést, légszomjat, nehézlégzést, mellkasi szorító érzést, hidegrázást vagy lázat, hátfájást okozhatnak.

A mellékhatások közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül 1-nél több beteget érinthet):

- fertőzések (a súlyos fertőzéseket is beleértve);
- a vér alvadását elősegítő vérlemezkék csökkent száma;
- a fehérvérsejtek számának csökkenése, ami általános gyengeséget és a fertőzések iránti fogékonyság erősödését eredményezheti;
- a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység), amely fáradtságot és légszomjat eredményezhet;
- magas vércukorszint;
- csökkent étvágy;
- fejfájás;
- szapora szívverés;
- vérzés;

- alacsony vérnyomás;
- magas vérnyomás;
- légszomj;
- hányás;
- hasmenés;
- hasi fájdalom;
- rosszsullét (hányinger);
- szájnyálkahártya-gyulladás;
- székrekedés;
- a máj vérvizsgálataiban megfigyelt rendellenességek (amelyek májkárosodásra utalhatnak);
- bőrkkiütés;
- láz;
- ödéma (felesleges folyadékgyülem a szövetekben, ami kéz- és lábduzzanatot eredményez);
- kimerültség;
- hidegrázás;
- különböző vérenzimek mennyiségének változása (ez az Ön vérvizsgálati eredményeiben mutatkozhat meg);
- megnyúlt véralvadási idő (ami elhúzódó vérzést eredményezhet);
- magas húgysavszint a vérben.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- infúziós reakció jelei, például kiütés, légszomj, nehézlégzés, szorító mellkasi érzés, hidegrázás vagy láz, hátfájás a MYLOTARG-infúzió beadása közben vagy azt követően;
- májmegnagyobbodás jelei (hepatomegália), mint a megnagyobbodott has;
- abnormális májfunkció;
- nagy mennyiségű folyadékfelhalmozódás a hasüregben/hasban;
- emésztési zavar;
- a nyelőcső gyulladása;
- a máj veno-occlusiv betegsége [VOD], melynek jelei: májmegnagyobbodás, fájdalom a has jobb felső felében, a bőr vagy a szem fehérjének besárgulása, folyadékgyülem a hasban, testsúlynövekedés, a májenzimek abnormális szintje a vérben.
- a bőr vagy a szem fehérjének besárgulása, amit máj- vagy vérpanaszok okoznak (sárgaság);
- bőrpír;
- viszkető bőr;
- szervi elégtelenség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- májelégtelenség;
- Budd–Chiari-szindróma melynek jelei fájdalom a has jobb felső felében, abnormálisan megnagyobbodott máj, és/vagy folyadékgyülem a hasban, májban található vérröggel társulva . A tünetek között lehet a rosszsullét (hányinger) és/vagy hányás is.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg):

- intersticiális pneumónia (a tüdő köhögést és nehézlégzést eredményező gyulladása);
- a bél alacsony fehérvérsejtszámmal összefüggő gyulladása;
- a húgyhólyag gyulladása, amelynek eredményeként vérzés alakul ki a húgyhólyagból.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a MYLOTARG-ot tárolni?

A MYLOTARG tárolásáról a kórházban vagy a klinikán dolgozó egészségügyi szakemberek gondoskodnak.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üveg: Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti dobozban tárolandó.

Elkészített és hígított oldat: A feloldott és hígított MYLOTARG-oldatokat fénytől védve kell tárolni. Az oldatokat haladéktalanul fel kell használni. A feloldott és hígított oldat nem fagyasztható.

Ha nem használják fel azonnal:

- Feloldás után az eredeti injekciós üveg legfeljebb 16 órán keresztül tárolható hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) vagy legfeljebb 3 órán keresztül szobahőmérsékleten (30 °C alatt).
- A hígított oldat legfeljebb 18 óráig tárolható hűtőszekrényben (2 °C–8 °C), és legfeljebb 6 órán keresztül szobahőmérsékleten (30 °C alatt). A szobahőmérsékleten (30 °C alatt) engedélyezett időtartamba beletartozik a hígított oldat elkészítése, szükség esetén a hőmérséklet-kiegyenlítés és a beadás a betegnek. A hígított oldat elkészítésétől a beadásig eltelt idő nem haladhatja meg a 24 órát.

Ne használja a gyógyszert, ha a beadás előtt bármilyen szemcsés anyagot vagy elszíneződést vesz észre.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a MYLOTARG

- A készítmény hatóanyaga a gemtuzumab ozogamicin.
- Egy injekciós üveg 5 mg gemtuzumab ozogamicint tartalmaz.
- A feloldást követően a koncentrált oldat ml-enként 1 mg gemtuzumab ozogamicint tartalmaz.
- Egyéb összetevők a dextrán 40, szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát. Lásd 2. pont a MYLOTARG nátriumot tartalmaz.

Milyen a MYLOTARG külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A MYLOTARG por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. Fehér vagy törtfehér pogácsa vagy por formájában kapható.

Minden doboz 1 db borostyánszínű injekciós üveget tartalmaz gumidugóval, peremezett zárral és lepattintható kupakkal.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Gyártó

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni az elkészítés és feloldás során. A MYLOTARG fényérzékeny, ezért az elkészítés, feloldás és beadás során óvni kell az ultraibolya sugárzástól.

Feloldás

- Számolja ki a MYLOTARG szükséges dózist (mg-ban).
- A feloldás előtt várjon körülbelül 5 percet, amíg az injekciós üveg szobahőmérsékletűre (legfeljebb 30 °C-ra) melegszik. Az 5 mg-os injekciós üvegek tartalmát oldja fel egyenként 5 ml injekcióhoz való vízzel az egyszer használatos 1 mg/ml koncentrációjú gentamicin oldat elkészítéséhez.
- A feloldódást elősegítheti az injekciós üveg óvatos forgatásával. Ne rázza!
- Nézze meg az elkészített oldatot, hogy nem tartalmaz-e részecskéket, és nem színeződött-e el. A kész oldat apró, fehér vagy tőrtfehér színű, opálostól áttetszőig változó, amorftól szálalig terjedő alakú szemcséket tartalmazhat.
- A MYLOTARG nem tartalmaz bakteriosztatikus tartósítószer.
- Ha az elkészített oldatot nem lehet azonnal felhasználni, az eredeti injekciós üvegben tárolható legfeljebb 16 óráig hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) és ebből az időtartamból legfeljebb 3 óráig lehet szobahőmérsékleten (30 °C alatt). Fénytől védett helyen tárolandó és nem fagyasztható!

Hígítás

- Számolja ki a megfelelő adaghoz szükséges elkészített oldat térfogatát a beteg testfelülete alapján. Szívja fel a szükséges mennyiséget az injekciós üvegből. A Mylotarg üvegek 5 mg gyógyszert tartalmaznak töltés nélkül. Az utasításnak megfelelő 1 mg/ml-es koncentrációra történő hígításkor az üveg extrahálható tartalma 4,5 mg (4,5 ml). Fénytől védett helyen tárolandó. Semmisítse meg az injekciós üvegben maradt fel nem használt oldatot.
- A dózisokat 0,075 mg/ml és 0,234 mg/ml közötti koncentrációra kell beállítani az alábbi utasításoknak megfelelően:
 - A 3,9 mg alatti dózisokat fecskendővel kell a beadáshoz előkészíteni. Az elkészített MYLOTARG oldatot adja hozzá a fecskendőben lévő 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióhoz, hogy a kész koncentráció 0,075 mg/ml és 0,234 mg/ml között legyen. Fénytől védett helyen tárolandó.
 - A 3,9 mg-os vagy annál nagyobb dózisokat fecskendőben vagy infúziós zsákban kell hígítani megfelelő térfogatú 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióban úgy, hogy a kész koncentráció 0,075 mg/ml és 0,234 mg/ml között legyen. Fénytől védett helyen tárolandó.
- A hígított oldat összekeveréséhez óvatosan fordítsa az infúziós edényt fejjel lefelé. Ne rázza!
- A 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való hígítás után azonnal be kell adni a MYLOTARG oldatot. Ha nem használják fel azonnal, a hígított oldat legfeljebb 18 óráig tárolható hűtőszekrényben (2 °C–8 °C), és legfeljebb 6 órán keresztül szobahőmérsékleten (30 °C alatt). A szobahőmérsékleten (30 °C alatt) engedélyezett időtartamba beletartozik a hígított oldat elkészítése, szükség esetén a hőmérséklet-kiegyenlítés és a beadás a betegnek. A hígított oldat elkészítésétől a beadásig eltelt idő nem haladhatja meg a 24 órát. Fénytől védett helyen tárolandó és nem fagyasztható!
- Javasolt, hogy az infúziós edény anyaga polivinil-klorid (PVC) DEHP-vel, etilén-vinil-acetáttal (EVA) vagy poliolefin (polipropilén és/vagy polietilén) legyen.

Beadás

- A hígított oldatot szűrni kell. A MYLOTARG beadásához a szerelékbe épített, alacsony fehérjekötésű 0,2 mikronos poliéterszulfon (PES) szűrőt kell használni.
- A fecskendővel beadott dózisokhoz kis átmérőjű (microbore) infúziós szerelégeket és a szerelékbe épített, alacsony fehérjekötésű 0,2 mikronos poliéterszulfon (PES) szűrőt kell használni.
- Az infúzió során az intravénás zsákot vagy a fecskendőket fényvédővel kell óvni a fénytől (beleértve az ultraibolya fényt is). Az infúziós szereléket nem kell védeni a fénytől.
- A hígított oldatot 2 óra alatt kell beadni. Az infúzió beadását a hígított oldat szobahőmérsékleten (30 °C alatt) engedélyezett 6 órás tárolási idejének lejártá előtt be kell fejezni. A beadáshoz (DEHP-tartalmú vagy DEHP-mentes) PVC-ből, poliuretánból vagy polietilénből készült infúziós szerelék javasolt.

A MYLOTARG-ot ne keverje, és ne adja be infúzió formájában egyéb gyógyszerrel együtt!

Megsemmisítés

- Be kell tartani a rákellenes gyógyszereknél előírt, toxikus hulladék kezelésére vonatkozó előírásokat.