VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

MYLOTARG 5 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 5 mg af gemtuzumab ozogamicini.

Eftir blöndun (sjá kafla 6.6) inniheldur þykknið 1 mg/ml af gemtuzumab ozogamicini.

Gemtuzumab ozogamicin er mótefni samtengt við lyf (antibody-drug conjugate), þ.e. einstofna mótefni gegn CD33 (hP67.6; mannaðlagað IgG4-immúnóglóbúlín kappa mótefni, sem framleitt er með raðbrigðaerfðatækni í ræktuðum NS0-spendýrafrumum), sem er tengt með samgildu tengi við frumudrepandi efnið N-asetýl-gamma-calicheamicín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Hvít eða beinhvít kaka eða duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

MYLOTARG er ætlað til samsettrar meðferðar með daunorubicíni (DNR) og cýtarabíni (AraC), hjá sjúklingum 15 ára og eldri, með frumkomið (*de novo*), áður ómeðhöndlað CD33 jákvætt brátt mergfrumuhvítblæði (acute myeloid leukaemia, AML), að undanskildu bráðu formerglingahvítblæði (acute promyelocytic leukaemia, APL) (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gefa skal MYLOTARG undir eftirliti læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja og við aðstæður þar sem allur endurlífgunarbúnaður er fyrir hendi.

Eingöngu á að nota MYLOTARG handa sjúklingum sem eru gjaldgengir fyrir öfluga grunnmeðferð með krabbameinslyfjum (intensive induction chemotherapy).

Ráðlagt er að gefa barkstera, andhistamínlyf og asetamínófen (eða parasetamól) 1 klst. fyrir gjöf lyfsins, til að draga úr innrennslistengdum einkennum (sjá kafla 4.4)

Gera skal viðeigandi ráðstafanir til að hjálpa við að koma í veg fyrir myndun þvagsýrudreyra sem tengist æxlislýsu, svo sem vökvagjöf, gjöf lyfja gegn þvagsýrudreyra eða annarra lyfja til meðferðar þvagsýrudreyra (sjá kafla 4.4).

<u>Skammtar</u>

Grunnmeðferð

Ráðlagður skammtur af MYLOTARG er 3 mg/m^2/skammt (að hámarki eitt 5 mg hettuglas) með innrennsli á 2 klst. á degi 1, 4 og 7 í samsettri meðferð með DNR 60 mg/m^2/dag, með innrennsli á 30 mínútum, á dögum 1 til 3 og AraC 200 mg/m^2/dag, með samfelldu innrennsli, á dögum 1 til 7.

Ef þörf er á annarri grunnmeðferð skal ekki gefa MYLOTARG sem hluta af grunnmeðferð sem gefin er í annað skiptið (second induction therapy). Aðeins skal gefa DNR og AraC í grunnmeðferð í annarri grunnmeðferðarlotu í eftirfarandi ráðlögðum skömmtum: DNR 35 mg/m^2/dag á dögum 1 og 2 og AraC 1 g/m^2 á hverjum 12 klst. á dögum 1 til 3.

Upprætingarmeðferð (consolidation)

Hjá sjúklingum sem ná fullu sjúkdómshléi (CR) eftir grunnmeðferð, skilgreint sem færri en 5% kímfrumur í eðlilegum (normocellular) beinmerg og heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) yfir $1{,}0 \times 10^9$ frumur/l, ásamt blóðflagnafjölda 100×10^9/l eða meiri í útæðablóði án blóðgjafar, er ráðlagt að gefa allt að 2 upprætingarlotur með DNR í bláæð (60 mg/m^2 í 1 dag [fyrsta lota] eða 2 daga [önnur lota]), ásamt AraC í bláæð (1 g/m^2 á hverjum 12 klst., með innrennsli á 2 klst. á dögum 1 til 4) og MYLOTARG í bláæð (3 mg/m^2/skammt með innrennsli á 2 klst. að hámarki eitt 5 mg hettuglas, á degi 1).

Tafla 1. Skammtaáætlun fyrir MYLOTARG í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum

Meðferðarlota	MYLOTARG	daunorubicín	cýtarabín
Grunnmeðferð[a]	3 mg/m^2/skammt (að hámarki eitt 5 mg hettuglas) á dögum 1, 4 og 7	60 mg/m^2/dag á dögum 1 til 3	200 mg/m^2/dag á dögum 1 til 7
Grunnmeðferð sem gefin er í annað skiptið (ef nauðsyn krefur)	Ekki skal gefa MYLOTARG sem hluta af grunnmeðferð sem gefin er í annað skiptið.	35 mg/m^2/dag á dögum 1 til 2	1 g/m^2 á 12 klst. fresti á dögum 1 til 3
Upprætingarlota 1[a,b]	3 mg/m^2/skammt (að hámarki eitt 5 mg hettuglas) á degi 1	60 mg/m^2/dag á degi 1	1 g/m^2 á 12 klst. fresti á dögum 1 til 4
Upprætingarlota 2[a,b]	3 mg/m^2/skammt (að hámarki eitt 5 mg hettuglas) á degi 1	60 mg/m^2/dag á dögum 1 til 2	1 g/m^2 á 12 klst. fresti á dögum 1 til 4

a. Sjá upplýsingar um skammtabreytingar í töflu 3 og töflu 4.
b. Fyrir sjúklinga sem ná fullu sjúkdómshléi (CR) eftir grunnmeðferð.

<u>Breytingar á skömmtum og meðferðaráætlun</u>

Breyting á meðferðaráætlun við offjölgun hvítfrumna

Hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði (AML) með offjölgun hvítfrumna (hvítfrumnafjöldi ≥ 30.000/mm^3) er fækkun hvítfrumna ráðlögð, annað hvort með hvítfrumusöfnun, hýdroxýkarbamíði til inntöku eða AraC með eða án hýdroxýkarbamíðs, til að draga úr fjölda hvítra blóðkorna í útæðablóði 48 klst. fyrir gjöf MYLOTARG.

Ef AraC, með eða án hýdroxýkarbamíðs, er notað til að fækka hvítfrumum hjá sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð við frumkomnu bráðu mergfrumhvítblæði með offjölgun hvítfrumna, en fá MYLOTARG í samsettri meðferð, skal nota eftirfarandi breytta meðferðaráætlun (tafla 2):

Tafla 2. Breyting á meðferðaráætlun í meðferð við offjölgun hvítfrumna með cýtarabíni

Meðferðarlota	MYLOTARG	daunorubicín	cýtarabín	hýdroxýkarbamíð
Grunnmeðferð[a]	3 mg/m^2/skammt (að hámarki eitt 5 mg hettuglas) á dögum 3, 6 og 9	60 mg/m^2/dag á dögum 3 til 5	200 mg/m^2/dag á dögum 1 til 7	Dagur 1 (í samræmi við hefðbundið verklag)

Sjá skammtaráðleggingar fyrir upprætingarlotu í töflu 1.
[a.] Sjá frekari upplýsingar um skammtabreytingar í töflu 3 og töflu 4.

Skammtabreyting vegna aukaverkana

Ráðlagt er að breyta skammti MYLOTARG með tilliti til öryggis og þols hjá hverjum sjúklingi (sjá kafla 4.4). Meðhöndlun sumra aukaverkana getur þýtt að gera þurfi hlé á lyfjagjöf eða að hætta þurfi notkun MYLOTARG fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Í töflu 3 eru leiðbeiningar um skammtabreytingar við eituráhrif á blóðmynd og í töflu 4 eru leiðbeiningar um skammtabreytingar við eituráhrif á annað en blóðmynd.

Tafla 3. Skammtabreytingar við eituráhrif á blóðmynd

Eituráhrif á blóðmynd	Skammtabreytingar
Viðvarandi blóðflagnafæð[a] (Blóðflögur <100.000/mm^3 á fyrirhuguðum upphafsdegi upprætingarlotu)	• Fresta skal upphafi upprætingarlotu. • Ef blóðflagnafjöldi nær aftur ≥100.000/mm^3 innan 14 daga eftir fyrirhugaðan upphafsdag upprætingarlotu skal hefja upprætingarlotu (eins og lýst er í töflu 1). • Ef blóðflagnafjöldi nær aftur <100.000/mm^3 og ≥ 50.000/mm^3 innan 14 daga eftir fyrirhugaðan upphafsdag upprætingarlotu: Ekki skal hefja meðferð með MYLOTARG að nýju og upprætingarmeðferð skal eingöngu innihalda DNR og AraC . • Ef blóðflagnafjöldi helst í <50.000/mm^3 lengur en í 14 daga skal endurmeta upprætingarmeðferðina og framkvæma beinmergsástungu til að meta ástand sjúklingsins á ný.
Viðvarandi daufkyrningafæð	• Ef daufkyrningafjöldi nær ekki aftur yfir 500/mm^3 innan 14 daga eftir fyrirhugaðan upphafsdag upprætingarlotu (14 dögum eftir að blóðmynd er orðin eðlileg aftur eftir fyrri lotu) skal hætta notkun MYLOTARG (ekki gefa MYLOTARG í upprætingarlotum).

Skammstafanir: AraC=cýtarabín; DNR=daunorubicín.

Tafla 4. Skammtabreytingar við eituráhrif á annað en blóðmynd

Eituráhrif á annað en blóðmynd	Skammtabreytingar
VOD/SOS	Hætta skal notkun MYLOTARG (sjá kafla 4.4).
Heildarbílírúbín >2 × ULN og AST og/eða ALT >2,5 × ULN	Gera skal hlé á notkun MYLOTARG þar til heildarbílírúbín hefur aftur náð ≤2 × ULN og AST og ALT hafa náð ≤2,5 × ULN, áður en skammtur er gefinn. Íhuga á að sleppa áætluðum skammti ef næsta innrennsli hefur verið seinkað um meira en 2 daga
Innrennslistengd viðbrögð	Gera skal hlé á innrennsli og hefja viðeigandi læknismeðferð miðað við alvarleika einkenna. Hafa skal eftirlit með sjúklingum þar til teikn og einkenni eru horfin að fullu og hefja má innrennsli á ný. Íhuga á að hætta meðferð fyrir fullt og allt ef innrennslistengd viðbrögð eru alvarleg eða lífshættuleg (sjá kafla 4.4).
Önnur alvarleg eða lífshættuleg eituráhrif á annað en blóðmynd	Seinka MYLOTARG meðferð þar til alvarleiki eituráhrifanna telst ekki meiri en vægur. Íhuga á að sleppa áætluðum skammti ef næsta innrennsli hefur verið seinkað um meira en 2 daga

Skammstafanir: ALT=alanín amínótransferasi; AST=aspartat amínótransferasi; SOS=heilkenni lifrarstokkæðarteppu (sinusoidal obstruction syndrome); ULN=efri mörk eðlilegra gilda; VOD=bláæðateppusjúkdómur (venoocclusive disease).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta upphafsskammti hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sem er skilgreind sem heildarbílírúbín ≤2 × efri mörk eðlilegra gilda (ULN) og aspartat amínótransferasi (AST)/alanín amínótransferasi (ALT) ≤2,5 × ULN. Gera skal hlé á notkun MYLOTARG þar til heildarbílírúbín hefur aftur náð ≤2 × ULN og AST og ALT hafa náð ≤2,5 × ULN, áður en skammtur er gefinn (sjá töflu 4, kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi. Notkun MYLOTARG hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. MYLOTARG hreinsast ekki út um nýru, lyfjahvörf hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eru ekki þekkt (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá öldruðum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun MYLOTARG hjá sjúklingum yngri en 15 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

MYLOTARG er ætlað til notkunar í bláæð og verður að blanda og þynna lyfið áður en það er gefið (sjá kafla 6.6). Þegar lyfið er blandað í 1 mg/ml styrkleika er hægt að ná 4,5 mg úr hettuglasinu (4,5 ml). Blönduðu og þynntu lausnina skal gefa í bláæð með innrennsli á 2 klst. undir nánu klínísku eftirliti, m.a. með hjartsláttartíðni, blóðþrýstingi og líkamshita. Ekki má gefa MYLOTARG með inndælingu (bolus) í bláæð (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Eituráhrif á lifur, m.a. bláæðateppusjúkdómur í lifur/heilkenni lifrarstokkæðarteppu (VOD/SOS)

Tilkynnt hefur verið um eituráhrif á lifur, þ.m.t. lífshættulegan og stundum banvænan VOD/SOS sjúkdóm hjá sjúklingum sem fengu meðferð með MYLOTARG (sjá kafla 4.8).

Samkvæmt greiningu á hugsanlegum áhættuþáttum eru fullorðnir sjúklingar sem fengu MYLOTARG sem einlyfjameðferð, annað hvort fyrir eða eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) og sjúklingar með miðlungs eða verulega skerta lifrarstarfsemi í aukinni hættu á að fá VOD (sjá kafla 4.8).

Vegna hættu á VOD/SOS skal hafa náið eftirlit með teiknum og einkennum VOD/SOS; þau geta meðal annars verið hækkun á gildum ALT, AST, heildarbílírúbíns og alkalísks fosfatasa, sem þarf að fylgjast með fyrir gjöf hvers skammts af MYLOTARG, lifrarstækkun (sem getur verið sársaukafull), hröð þyngdaraukning og vökvasöfnun í kviðarholi. Verið getur að eftirlit með heildarbílírúbíni eingöngu dugi ekki til að bera kennsl á alla sjúklinga sem eiga á hættu á að fá VOD/SOS. Hjá sjúklingum með óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum er mælt með tíðara eftirliti með niðurstöðum úr lifrarprófum og klínískum teiknum og einkennum eituráhrifa á lifur. Hjá sjúklingum sem síðar gangast undir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna er mælt með nánu eftirliti með niðurstöðum úr lifrarprófum eftir stofnfrumuígræðsluna, eftir því sem við á. Engin óyggjandi tengsl hafa fundist milli VOD og tímasetningar ígræðslu með blóðmyndandi stofnfrumum miðað við stærri skammta af MYLOTARG sem einlyfjameðferð, en samkvæmt niðurstöðum ALFA-0701 rannsóknarinnar er ráðlagt að 2 mánuðir líði frá síðasta skammti af MYLOTARG fram að ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

Meðhöndlun teikna og einkenna eituráhrifa á lifur getur krafist þess að hlé sé gert á gjöf MYLOTARG eða notkun þess hætt (sjá kafla 4.2). Hætta skal notkun MYLOTARG hjá sjúklingum sem fá VOD/SOS og veita sjúklingum meðferð í samræmi við hefðbundið verklag.

Innrennslistengd viðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmi)

Í klínískum rannsóknum hefur verið tilkynnt um innrennslistengd viðbrögð, þar með talið bráðaofnæmi (sjá kafla 4.8). Tilkynnt hefur verið um banvæn innrennslistengd viðbrögð eftir markaðssetningu lyfsins. Meðal teikna og einkenna innrennslistengdra viðbragða geta verið annars hiti og kuldahrollur og í sjaldgæfari tilvikum lágþrýstingur, hraðtaktur og einkenni frá öndunarvegi sem geta komið fram á fyrstu 24 klst. eftir gjöf lyfsins. Innrennsli MYLOTARG skal vera undir nánu klínísku eftirliti, m.a. með hjartsláttartíðni, blóðþrýstingi og líkamshita. Ráðlagt er að gefa barkstera, andhistamín og asetamínófen (eða parasetamól) 1 klst. fyrir gjöf MYLOTARG (sjá kafla 4.2). Gera skal tafarlaust hlé á innrennsli hjá sjúklingum ef fram koma einkenni alvarlegra viðbragða, einkum mæði, berkjukrampi eða klínískt marktækur lágþrýstingur. Hafa skal eftirlit með sjúklingum þar til teikn og einkenni eru horfin að fullu. Íhuga skal vandlega að hætta meðferð hjá sjúklingum ef teikn eða einkenni bráðaofnæmis koma fram, þ.m.t. alvarleg einkenni frá öndunarvegi eða klínískt marktækur lágþrýstingur (sjá kafla 4.2).

Mergbæling

Í klínískum rannsóknum hefur verið tilkynnt um daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð með hita, eitilfrumnafæð og blóðfrumnafæð, sem í sumum tilvikum var lífshættuleg eða banvæn (sjá kafla 4.8). Meðal fylgikvilla sem tengjast daufkyrningafæð geta verið sýkingar og meðal fylgikvilla sem tengjast blóðflagnafæð geta verið blæðingar/blæðingaviðbrögð. Tilkynnt hefur verið um sýkingar og blæðingar/blæðingaviðbrögð, sem í sumum tilvikum voru lífshættuleg eða banvæn.

Gera skal heildarblóðfrumutalningu áður en hver skammtur af MYLOTARG er gefinn. Meðan á meðferð stendur skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna sýkingar, blæðingar eða annarra áhrifa mergbælingar. Viðhafa á reglubundið eftirlit, bæði klínískt og með rannsóknum, meðan á meðferð stendur og eftir að henni lýkur.

Meðhöndlun sjúklinga með alvarlega sýkingu, blæðingu eða önnur áhrif mergbælingar, þar með talið alvarlega daufkyrningafæð eða viðvarandi blóðflagnafæð, getur krafist þess að lyfjagjöf sé frestað eða notkun MYLOTARG sé hætt fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Æxlislýsuheilkenni (TLS)

Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni (TLS) í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um banvænt æxlislýsuheilkenni ásamt bráðri nýrnabilun. Hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði með offjölgun hvítfrumna skal íhuga fækkun hvítfrumna annað hvort með hýdroxýkarbamíði eða hvítfrumnasöfnun, til að draga úr fjölda hvítra blóðfrumna í útæðablóði þar til þær eru færri en 30.000/mm^3 fyrir gjöf MYLOTARG, til að draga úr hættu á myndun æxlislýsuheilkennis (sjá kafla 4.2).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna æxlislýsuheilkennis og veita þeim meðferð í samræmi við hefðbundið verklag. Gera þarf viðeigandi ráðstafanir til að hjálpa við að koma í veg fyrir myndun þvagsýrudreyra sem tengist æxlislýsu, svo sem vökvagjöf, gjöf lyfja gegn þvagsýrudreyra (t.d. allópúrínól) eða annarra lyfja til meðferðar við þvagsýrudreyra (t.d. rasbúricase).

Sjúklingar með brátt mergfrumuhvítblæði og óhagstæða frumuerfðafræðilega áhættuþætti

Sýnt hefur verið fram á verkun MYLOTARG hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði og hagstæða eða miðlungi óhagstæða frumuerfðafræðilega áhættuþætti (favourable- and intermediate-risk cytogenetics) en óvíst er hve áhrifin eru mikil hjá sjúklingum með óhagstæða frumuerfðafræði (adverse cytogenetics) (sjá kafla 5.1). Þegar niðurstöður úr frumuerfðafræðilegum prófum hjá sjúklingum sem fá MYLOTARG ásamt daunorubicíni og cýtarabíni við nýgreindu frumkomnu bráðu mergfrumuhvítblæði verða tiltækar, á að íhuga hvort hugsanlegur ávinningur af áframhaldandi meðferð með MYLOTARG vegur þyngra en áhætta fyrir viðkomandi sjúkling (sjá kafla 5.1).

Getnaðarvarnir

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri og mökum kvenna á barneignaraldri að nota tvenns konar öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með MYLOTARG stendur og í a.m.k. 7 mánuði (konur) og 4 mánuði (karlar) eftir síðasta skammt (sjá kafla 4.6).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Útbúa má lyfið frekar fyrir gjöf með lausnum sem innihalda natríum (sjá kafla 4.2 og 6.6) og það skal hafa í huga í tengslum við heildarmagn natríums sem sjúklingnum verður gefið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum MYLOTARG við önnur lyf. Sjá upplýsingar um *in vitro* rannsóknir í kafla 5.2.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun á meðan þær fá MYLOTARG.

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri og mökum kvenna á barneignaraldri að nota tvenns konar öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með MYLOTARG stendur og í a.m.k. 7 mánuði (konur) og 4 mánuði (karlar) eftir síðasta skammt.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun gemtuzumab ozogamicins á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota MYLOTARG á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móður vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Upplýsa verður konur á meðgöngu eða kvenkyns sjúklinga sem verða barnshafandi á meðan á notkun gemtuzumab ozogamicins stendur, svo og karlkyns sjúklinga sem fá meðferð og eiga barnshafandi maka, um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvist gemtuzumab ozogamicins eða umbrotsefna þess í brjóstamjólk, áhrif á brjóstmylkinga eða áhrif á mjólkurframleiðslu. Vegna hugsanlegra aukaverkana hjá brjóstmylkingum mega konur ekki vera með barn á brjósti meðan á MYLOTARG meðferð stendur og í a.m.k. 1 mánuð eftir síðasta skammt (sjá kafla 5.3).

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá sjúklingum. Samkvæmt forklínískum niðurstöðum getur meðferð með gemtuzumab ozogamicini haft neikvæð áhrif á frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 5.3). Bæði karlar og konur skulu leita ráðgjafar um frjósemisvernd áður en meðferðin hefst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

MYLOTARG hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að þeir geti fundið fyrir þreytu, sundli og höfuðverk meðan á meðferð með MYLOTARG stendur (sjá kafla 4.8). Því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Heildarupplýsingar um öryggi MYLOTARG eru byggðar á gögnum frá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði úr ALFA-0701 rannsókninni á samsettri meðferð, rannsóknum á einlyfjameðferð og reynslu eftir markaðssetningu lyfsins. Öryggisupplýsingar úr rannsókninni á samsettri meðferð samanstóðu af meintilvikum sem komu fram við meðferð og talin voru mikilvægust til að skilja öryggi MYLOTARG og voru það blæðingar af öllum alvarleikastigum, bláæðateppusjúkdómur af öllum alvarleikastigum og alvarlegar sýkingar. Öll þessi meintilvik, sem komu fram við meðferð, voru talin vera aukaverkanir af lyfinu. Vegna þessarar takmörkuðu gagnasöfnunar eru rannsóknarstofuniðurstöður úr rannsókninni á samsettri meðferð teknar með í töflu 5. Upplýsingar um aukaverkanir í rannsóknum á einlyfjameðferð með skammtaáætlun sem ekki var með hlutaskömmtum

(rannsóknir 201/202/203) og reynslu eftir markaðssetningu eru sýndar í töflu 6 og niðurstöður B1761031 rannsóknarinnar á einlyfjameðferð með skammtaáætlun með hlutaskömmtum eru sýndar í kaflanum hér á eftir, til að sýna heildarmynd af aukaverkunum.

Í ALFA-0701 rannsókninni á samsettri meðferð voru klínískt mikilvægar alvarlegar aukaverkanir eituráhrif á lifur, þ.m.t. VOD/SOS (3,8%), blæðingar (9,9%), alvarlegar sýkingar (41,2%) og æxlislýsuheilkenni (1,5%). Í rannsóknum á einlyfjameðferð (rannsóknir 201/202/203) voru klínískt mikilvægar alvarlegar aukaverkanir ennfremur innrennslistengd viðbrögð (2,5%), blóðflagnafæð (21,7%) og daufkyrningafæð (34,3%). Í B1761031 rannsókninni á einlyfjameðferð voru klínískt mikilvægar alvarlegar aukaverkanir meðal annars sýking (30,0%), daufkyrningafæð með hita (22,0%), sótthiti (6,0%), blæðing (4,0%), blóðflagnafæð (4,0%), blóðleysi (2,0%) og hraðtaktur (2,0%).

Algengustu aukaverkanir (>30%) í rannsókninni á samsettri meðferð voru blæðingar og sýkingar. Í rannsóknunum á einlyfjameðferð (rannsóknir 201/202/203) voru algengustu aukaverkanirnar (>30%) m.a. hiti, ógleði, sýkingar, kuldahrollur, uppköst, blóðflagnafæð, þreyta, höfuðverkur, munnbólga, niðurgangur, kviðverkur og daufkyrningafæð. Í B1761031 rannsókninni á einlyfjameðferð voru algengustu aukaverkanirnar (> 30%) meðal annars sýking (50,0%), daufkyrningafæð með hita (40,0%) og blæðing (32,0%).

Algengustu aukaverkanirnar (≥1%) sem leiddu til þess að notkun lyfsins var hætt fyrir fullt og allt í rannsókninni á samsettri meðferð voru blóðflagnafæð, bláæðateppusjúkdómur, blæðingar og sýkingar. Algengustu aukaverkanirnar (≥1%) sem leiddu til þess að notkun lyfsins var hætt fyrir fullt og allt í rannsóknum á einlyfjameðferð (rannsóknir 201/202/203) voru sýkingar, blæðingar, fjöllíffærabilun og bláæðateppusjúkdómur. Aukaverkanir sem leiddu til þess að notkun lyfsins var hætt fyrir fullt og allt í B1761031 rannsókninni á einlyfjameðferð voru sýking og sótthiti.

<u>Tafla yfir aukaverkanir</u>

Aukaverkanir eru settar fram eftir líffærum og tíðniflokkum sem skilgreindir eru á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5. Valdar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu MYLOTARG í rannsókn á samsettri meðferð (ALFA-0701)**

Líffæraflokkur *Tíðni* Kjörhugtak	MYLOTARG + daunorubicín + cýtarabín (N=131)		Daunorubicín + cýtarabín (N=137)	
	Öll stig %	3./4. stig %	Öll stig %	3./4. stig %
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra				
Mjög algengar				
Sýking*a	77,9	76,3	77,4	74,4
Æðar				
Mjög algengar				
Blæðing*b	90,1	20,6	78,1	8,8
Lifur og gall				
Algengar				
Bláæðateppusjúkdómur í lifur*c	4,6	2,3	1,5	1,5
Rannsóknaniðurstöður* **				
Mjög algengar				
Lækkað gildi hemóglóbíns	100	86,2	100	89,7
Fækkun blóðflagna	100	100	100	100
Fækkun hvítra blóðfrumna	100	100	99,3	99,3
Fækkun eitilfrumna (heildarfjöldi)	98,5	90,7	97,8	89,6
Fækkun daufkyrninga	97,7	96,1	98,5	97,0
Blóðsykurhækkun	92,0	19,2	91,1	17,8
Hækkað gildi aspartat amínótransferasa (AST)	89,2	14,0	73,9	9,0
Lengdur prótrombíntími	84,8	3,3	89,1	0
Lengdur virkjaður trombóplastíntími	80,0	6,4	57,5	5,5
Hækkað gildi alkalísks fosfatasa	79,7	13,3	68,9	5,3
Hækkað gildi alanín amínótransferasa (ALT)	78,3	10,9	81,3	15,7
Hækkað gildi bilirúbíns í blóði	51,6	7,1	50,8	3,8
Þvagsýrudreyri	32,5	2,6	28,5	0

Skammstöfun: N=fjöldi sjúklinga.
*Þ.m.t. banvæn tilvik.
** Í þessari rannsókn á nýgreindum tilfellum bráðs mergfrumuhvítblæðis var aðeins völdum öryggisupplýsingum safnað.
*** Tíðni byggist á rannsóknastofugildum (alvarleikastig samkvæmt NCI CTCAE v4.03).
a. Sýking tekur einnig til sýklasóttar og blóðsýkinga (53,4%), sveppasýkinga (15,3%), sýkinga í neðri hluta öndunarvegar (5,3%), bakteríusýkinga (9,2%), sýkinga í meltingarvegi (8,4%), húðsýkinga (2,3%) og annarra sýkinga (28,4%).
b. Blæðing tekur einnig til blæðinga í miðtaugakerfi (3,1%), blæðinga í efri meltingarvegi (33,6%), blæðinga í neðri meltingarvegi (17,6%), blæðinga undir húð (60,3%) annarra blæðinga (64, 9%) og blóðnasa (62,6%).
c. Bláæðateppusjúkdómur í lifur tekur einnig til eftirfarandi tilkynntra aukaverkana: Bláæðateppusjúkdómur og bláæðateppusjúkdómur í lifur*.

Tafla 6. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu MYLOTARG í rannsóknum á einlyfjameðferð* og eftir markaðssetningu**

Líffæraflokkur ***Tíðni*** **Kjörhugtak**	**Öll stig** **%**	**3./4. stig** **%**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Mjög algengar		
Sýking*[a]	68,2	32,8
Blóð og eitlar		
Mjög algengar		
Daufkyrningafæð með hita	19,1	11,6
Blóðflagnafæð[b]	48,4	48,0
Daufkyrningafæð[c]	30,3	29,2
Blóðleysi[d]	27,1	24,2
Hvítfrumnafæð[e]	26,7	26,7
Algengar		
Blóðfrumnafæð[f]	5,0	4,3
Eitilfrumnafæð[g]	3,6	3,2
Ónæmiskerfi		
Algengar		
Innrennslistengd viðbrögð[h]	7,6	3,6
Efnaskipti og næring		
Mjög algengar		
Blóðsykurhækkun[i]	11,2	6,9
Minnkuð matarlyst	27,1	6,1
Algengar		
Æxlislýsuheilkenni**	2,5	1,8
Taugakerfi		
Mjög algengar		
Höfuðverkur	38,3	12,3
Hjarta		
Mjög algengar		
Hraðtaktur[j]	13,0	4,3
Æðar		
Mjög algengar		
Blæðing*[k]	67,1	23,8
Lágþrýstingur[l]	20,2	14,8
Háþrýstingur[m]	17,3	10,5
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Mjög algengar		
Mæði[n]	27,4	12,6
Tíðni ekki þekkt		
Millivefslungnabólga*		
Meltingarfæri		
Mjög algengar		
Uppköst	60,6	33,6
Niðurgangur	33,9	14,8
Kviðverkur[o]	33,2	7,2
Ógleði	71,1	39,3
Munnbólga[p]	36,1	12,3
Hægðatregða	25,3	5,0
Algengar		
Vökvasöfnun í kviðarholi	2,9	0,4
Meltingartruflanir	8,7	1,1
Vélindisbólga	1,8	0,7
Tíðni ekki þekkt		
Ristilbólga vegna daufkyrningafæðar*		
Lifur og gall		
Mjög algengar		
Hækkuð gildi transamínasa[q]	24,5	18,8
Gallrauðadreyri[r]	13,0	10,5

Líffæraflokkur *Tíðni* Kjörhugtak	Öll stig %	3./4. stig %
Algengar		
Bláæðateppusjúkdómur í lifur[*s]	2,9	1,1
Lifrarstækkun	2,5	0,7
Gula	2,2	1,1
Óeðlileg lifrarstarfsemi[t]	2,5	1,4
Hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa	1,8	0,7
Sjaldgæfar		
Lifrarbilun[*#]	0,4	0,4
Budd-Chiari heilkenni[#]	0,4	0,4
Húð og undirhúð		
Mjög algengar		
Útbrot[u]	19,9	5,8
Algengar		
Hörundsroði[v]	9,4	2,2
Kláði	5,4	0,4
Nýru og þvagfæri		
Tíðni ekki þekkt		
Blæðandi blöðrubólga[*]		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Mjög algengar		
Sótthiti[w]	82,7	52,3
Bjúgur[x]	21,3	3,2
Þreyta[y]	41,2	11,2
Kuldahrollur	67,9	17,3
Algengar		
Fjöllíffærabilun[*]	2,2	0,7
Rannsóknaniðurstöður		
Mjög algengar		
Hækkaður laktat dehýdrógenasi í blóði	16,6	7,2
Algengar		
Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði	8,7	6,1

[*]Þ.m.t. banvæn tilvik.

[**]Þ.m.t. banvænar aukaverkanir eftir markaðssetningu lyfsins.

[***]MYLOTARG til meðferðar við bakslag bráðs mergfrumuhvítblæðis (9 mg/m^2) (rannsóknir 201/202/203).

[#] Einstök tilfelli.

a. Sýking felur meðal annars í sér sýklasótt og blóðsýkingu (25,6%), sveppasýkingu (10,5%), sýkingu í neðri hluta öndunarvegar (13,0%), sýkingu í efri hluta öndunarvegar (4,3%), bakteríusýkingu (3,6%), veirusýkingu (24,2%), sýkingu í meltingarvegi (3,3%), húðsýkingu (7,9%) og aðrar sýkingar (19,5%). Tilkynnt var um sveppasýkingar í lungum meðal annars lungnasveppasýkingu (pulmonary mycosis) og lungnabólgu af völdum Pneumocystis jirovecii[*]; og bakteríusýkingar, m.a. Stenotrophomonas sýkingar eftir markaðssetningu (tíðni ekki þekkt).

b. Blóðflagnafæð felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Fækkun blóðflagna og blóðflagnafæð[*].

c. Daufkyrningafæð felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Daufkyrningafæð, kyrningafæð og fækkun daufkyrninga.

d. Blóðleysi felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Blóðleysi og lækkun hemóglóbíns.

e. Hvítfrumnafæð felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Hvítfrumnafæð og fækkun hvítra blóðkorna.

f. Blóðfrumnafæð felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Blóðfrumnafæð og beinmergsbrestur.

g. Eitilfrumnafæð felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Eitilfrumnafæð og fækkun eitilfrumna.

h. Innrennslistengd viðbrögð fela meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Innrennslistengd viðbrögð, ofsakláði, ofnæmi, berkjukrampi, lyfjaofnæmi og ofsakláði á stungustað[#].

i. Blóðsykurshækkun felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Blóðsykurshækkun og hækkaður blóðsykur[#].

j. Hraðtaktur felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Hraðtaktur, skútahraðtaktur, aukin hjartsláttartíðni[#] og ofanslegilshraðtaktur[#].

k. Blæðing felur meðal annars í sér blæðingu í miðtaugakerfi (5,1%), blæðingu í efri meltingarvegi (21,3%), blæðingu í neðri meltingarvegi (15,2%), blæðingu undir húð (28,5%), aðra blæðingu (32, 9%) og blóðnasir (28,5%).

l. Lágþrýstingur felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Lágþrýstingur og lækkaður blóðþrýstingur.

m. Háþrýstingur felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Háþrýstingur og hækkaður blóðþrýstingur.

n. Mæði felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Mæði og áreynslumæði.

o. Verkur í kviðarholi felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Verkur í kviðarholi, verkur í neðra kviðarholi, verkur í efra kviðarholi, óþægindi í kviðarholi og eymsli í kviðarholi.

p. Munnbólga felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Slímhimnubólga, verkur í munnkoki, munnbólga, sár í munni, verkur í munni, blöðrumyndun í slímhúð í munni, blöðrumyndandi munnbólga, sár á tungu, tungusviði, roði í slímhúð í munni, tungubólga[#] og blöðrumyndun í munnkoki[#].
q. Hækkaðir transamínasar fela meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Hækkaðir transamínasar, lifrarfrumuskaði, hækkaðir alanín amínótransferasar, hækkaðir aspartat amínótransferasar og hækkuð lifrarensím.
r. Gallrauðadreyri felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Hækkað bílírúbín í blóði og gallrauðadreyri.
s. Bláæðateppusjúkdómur í lifur felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Bláæðateppusjúkdómur og bláæðateppusjúkdómur í lifur[*#].
t. Óeðlileg lifrarstarfsemi felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófi og óeðlileg lifrarstarfsemi.
u. Útbrot felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Útbrot, húðbólga[#], húðbólga vegna ofnæmis[#], blöðruhúðbólga, snertihúðbólga, flagningshúðbólga[#], lyfjaútbrot, ofnæmiskláði[#] og roðaútbrot[#], dröfnuútbrot[#], dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, vessablöðruútbrot[#].
v. Hörundsroði felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Hörundsroði við hollegg, hörundsroði og hörundsroði á innrennslisstað[#].
w. Hiti felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Hiti, hækkaður líkamshiti og ofurhiti.
x. Bjúgur felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Bjúgur, andlitsbjúgur, bjúgur í útlimum, bólga í andliti, almennur bjúgur og bjúgur í kringum augu.
y. Þreyta felur meðal annars í sér eftirfarandi tilkynntar aukaverkanir: Þreyta, þróttleysi, svefnhöfgi og lasleiki.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eituráhrif á lifur, m.a. bláæðateppusjúkdómur í lifur/heilkenni lifrarstokkæðarteppu (VOD/SOS)

Í rannsókninni á samsettri meðferð var safnað gögnum um bláæðateppusjúkdóm í lifur og óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófum. Frekari lýsingar á aukaverkunum vegna eituráhrifa á lifur koma fram í rannsóknum á einlyfjameðferð.

Í rannsókninni á samsettri meðferð (N=131), var tilkynnt um bláæðateppusjúkdóm hjá 6 sjúklingum (4,6%) meðan á meðferð stóð eða eftir að henni lauk, 2 þessara tilvika (1,5%) voru banvæn (sjá töflu 5). Fimm þessara tilvika bláæðateppusjúkdóms (3,8%) komu fram innan 28 daga eftir skammt af gemtuzumab ozogamicini. Eitt tilvik bláæðateppusjúkdóms kom fram meira en 28 dögum eftir seinasta skammt af gemtuzumab ozogamicini; eitt þessara tilvika kom fram nokkrum dögum eftir upphaf undirbúningsmeðferðar fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (HSCT). Miðgildi tíma frá síðasta skammti af gemtuzumab ozogamicini þar til VOD kom fram var 9 dagar (á bilinu: 2-298 dagar). Einnig var tilkynnt um VOD hjá 2 sjúklingum sem fengu MYLOTARG sem eftirfylgnimeðferð eftir bakslag bráðs mergfrumuhvítblæðis eftir krabbameinslyfjameðferð í samanburðararmi rannsóknarinnar á samsettri meðferð. VOD kom fram hjá báðum þessum sjúklingum meira en 28 dögum eftir síðasta skammt af gemtuzumab ozogamicini. Hjá öðrum þeirra kom VOD fram 25 dögum eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna sem fylgdi á eftir.

Í B1761031 rannsókninni á einlyfjameðferð var ekki tilkynnt um bláæðateppusjúkdóm hjá neinum sjúklingi. Hins vegar var 1 sjúklingur (2,0%) með banvænt háræðalekaheilkenni með einkenni sem voru í samræmi við bláæðateppusjúkdóm (vökvasöfnun í kviðarholi og gallrauðadreyri). Eituráhrif á lifur af 3. stigi voru meðal annars hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa (4,0%), hækkað gildi alanín amínótransferasa (2,0%), hækkað gildi aspartat aminótransferasa (2,0%), lækkað albúmín í blóði (2,0%) og hækkuð gildi transaminasa (2,0%). Enginn sjúklingur var með 4. stigs eða 5. stigs eituráhrif á lifur.

Samkvæmt greiningu á mögulegum áhættuþáttum, voru fullorðnir sjúklingar sem fengu MYLOTARG sem ekki var í hlutaskömmtum í einlyfjameðferð og höfðu fengið íðgræðslu blóðmyndandi stofnfrumna fyrir útsetningu fyrir gemtuzumab ozogamicini 2,6 sinnum líklegri (95% öryggisbil [CI]: 1,448; 4,769) til að fá bláæðateppusjúkdóm samanborið við sjúklinga sem ekki fengu ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna fyrir meðferð með gemtuzumab ozogamicini; sjúklingar sem höfðu fengið ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna eftir meðferð með gemtuzumab ozogamicini voru 2,9 sinnum líklegri (95% CI: 1,502; 5,636) til að fá bláæðateppusjúkdóm samanborið við sjúklinga sem ekki fengu ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna eftir meðferð með gemtuzumab ozogamicini; og sjúklingar sem voru með miðlungs eða verulega skerta lifrarstarsemi við upphaf rannsóknarinnar voru 8,7 sinnum líklegri (95% CI: 1,879; 39,862) til að fá bláæðateppusjúkdóm en sjúklingar sem ekki voru með miðlungs eða verulega skerta lifrarstarfsemi við upphaf rannsóknarinnar.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum vegna eituráhrifa á lifur eins og mælt er með í kafla 4.4. Meðhöndlun teikna og einkenna eituráhrifa á lifur getur krafist þess að gert sé hlé á gjöf MYLOTARG eða notkun lyfsins hætt (sjá kafla 4.2).

Mergbæling

Í rannsókninni á samsettri meðferð hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð við frumkomnu (*de novo*) bráðu mergfrumuhvítblæði og fengu meðferð með hlutaskömmtum (fractionated doses) af gemtuzumab ozogamicini í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum, kom fram 3./4. stigs fækkun á hvítfrumum hjá 131 sjúklingi (100%), daufkyrningum hjá 124 sjúklingum (96,1%) og blóðfrumum hjá 131 sjúklingi (100%).

Í grunnmeðferðinni höfðu 109 sjúklingar (83,2%) endurheimt blóðflögufjölda sem nam 50.000/mm^3 og 99 sjúklingar (75,6%) endurheimt blóðflögufjölda sem nam 100.000/mm^3. Miðgildi tíma til endurheimtar blóðflögufjölda sem nam 50.000/mm^3 var 34 dagar og miðgildi tíma til endurheimtar blóðflögufjölda sem nam 100.000/mm^3 var 35 dagar. Í upprætingarlotu 1 höfðu 92 sjúklingar (94,8%) endurheimt blóðflögufjölda sem nam 50.000/mm^3 og 71 sjúklingur (73,2%) endurheimt blóðflögufjölda sem nam 100.000/mm^3. Miðgildi tíma til endurheimtar blóðflögufjölda sem nam 50.000/mm^3 var 32 dagar og miðgildi tíma til endurheimtar blóðflögufjölda sem nam 100.000/mm^3 var 35 dagar. Í upprætingarlotu 2 höfðu 80 sjúklingar (97,6%) endurheimt blóðflögufjölda sem nam 50.000/mm^3 og 70 sjúklingar (85,4%) endurheimt blóðflögufjölda sem nam 100.000/mm^3. Miðgildi tíma til endurheimtar blóðflögufjölda sem nam 50.000/mm^{3}var 36,5 dagar og miðgildi tíma til endurheimtar blóðflögufjölda sem nam 100.000/mm^3 var 43 dagar.

Blóðflagnafæð með blóðflagnafjölda <50.000/mm^3 sem var viðvarandi 45 dögum eftir upphaf meðferðar hjá sjúklingum sem svöruðu meðferð (fullt sjúkdómshlé (CR) og ófullkomin endurheimt blóðflagnafjölda [CRp]) kom fram hjá 22 sjúklingum (20,4%). Fjöldi sjúklinga með viðvarandi blóðflagnafæð hélst svipaður í öllum meðferðaráætlunum (8 sjúklingar [7,4%] í grunnmeðferðinni, 8 sjúklingar [8,5%] í upprætingarlotu 1 og 10 sjúklingar [13,2%] í upprætingarlotu 2).

Í grunnmeðferðinni var 121 sjúklingur (92,4%) með skráða endurheimt heildarfjölda daufkyrninga sem nam 500/mm^3 og 118 sjúklingar (90,1%) voru með skráða endurheimt heildarfjölda daufkyrninga sem nam 1.000/mm^3. Miðgildi tíma til endurheimtar heildarfjölda daufkyrninga sem nam 500/mm^3 og 1.000/mm^3 var 25 dagar. Í fyrri upprætingarlotu meðferðarinnar náðu 94 sjúklingar (96,9%) endurheimt fjölda daufkyrninga sem nam 500/mm^3 og 91 sjúklingur (94%) náði endurheimt fjölda daufkyrninga sem nam 1.000/mm^3. Miðgildi tíma til endurheimtar heildarfjölda daufkyrninga sem nam 500/mm^3 var 21 dagur og miðgildi tíma til endurheimtar heildarfjölda daufkyrninga sem nam 1.000/mm^3 var 25 dagar. Í síðari upprætingarlotu meðferðarinnar náðu 80 sjúklingar (97,6%) endurheimt fjölda daufkyrninga sem nam 500/mm^3 og 79 sjúklingar (96,3%) náðu endurheimt fjölda daufkyrninga sem nam 1.000/mm^3. Miðgildi tíma til endurheimtar heildarfjölda daufkyrninga sem nam 500/mm^3 var 22 dagar og miðgildi tíma til endurheimtar heildarfjölda daufkyrninga sem nam 1.000/mm^3 var 27 dagar.

Í rannsókninni á samsettri meðferð hjá sjúklingum með frumkomið brátt mergfrumuhvítblæði sem veitt var meðferð við með hlutaskömmtum (fractionated doses) af gemtuzumab ozogamicini í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum (N=131), fengu 102 sjúklingar (77,9%) alvarlegar sýkingar (≥ 3. stig) af einhverjum orsökum. Tilkynnt var um meðferðartengd dauðsföll vegna blóðeitrunarlosts hjá 1 sjúklingi (0,8%). Tilkynnt var um banvæna alvarlega sýkingu hjá 2 sjúklingum (1,53%) sem fengu MYLOTARG og 4 sjúklingum (2,92%) í samanburðarhópnum.

Í rannsókninni á samsettri meðferð (N=131) var tilkynnt um blæðingar af einhverju stigi hjá 118 sjúklingum (90,1%) og 3./4. stigs blæðingar hjá 27 sjúklingum (20,6%). Algengustu 3. stigs blæðingar voru blóðuppköst (3,1%), blóðhósti (3,1%) og blóðmiga (2,3%). Tilkynnt var um 4. stigs blæðingar hjá 4 sjúklingum (3,1%) (blæðing í meltingarvegi, blæðing og blæðing í lungablöðrum [2 sjúklingar]). Tilkynnt var um banvænar blæðingar hjá 3 sjúklingum (2,3%) (heilamargúll, innankúpumargúll og innanbastsmargúll).

Í B1761031 rannsókninni á einlyfjameðferð (N=50) var tilkynnt um 3./4. stigs sýkingar hjá 10 sjúklingum (20%). Algengustu (≥ 5,0%) 3./4. stigs sýkingarnar sem tilkynnt var um voru sýklasótt og lungnabólga hjá 3 sjúklingum (6,0%), hvort um sig. Sex (6) sjúklingar (12,0%) voru með 5. stigs sýkingu (sýklasótt hjá 4 [8,0%], ódæmigerð lungnabólga og COVID-19 lungnabólga hjá 1 sjúklingi [2,0%], hvort um sig). Tilkynnt var um blæðingu af einhverju stigi hjá 16 sjúklingum (32,0%). 3./4. stigs blæðingartilvik komu fram hjá 2 sjúklingum (4,0%) (3. stigs magablæðing og 4. stigs innankúpublæðing tengd áverka hjá 1 sjúklingi, hvort um sig). Engin banvæn blæðingartilvik voru tilkynnt.

Meðhöndlun sjúklinga með alvarlega sýkingu, blæðingu eða önnur áhrif mergfrumubælingar, þar með talið alvarlega daufkyrningafæð eða viðvarandi blóðflagnafæð, getur krafist þess að lyfjagjöf sé frestað eða gjöf MYLOTARG sé hætt fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ónæmingargeta

Eins og á við um öll prótein sem notuð eru til lækninga er möguleiki á myndun ónæmis gegn lyfinu.

Mótefni gegn MYLOTARG (ADA) var metið með rafefnaljómunaraðferð (electrochemiluminescence, ECL). Fyrir sjúklinga sem greindust með mótefni gegn lyfinu var þróað frumupróf til að mæla hlutleysandi mótefni (NAb) gegn MYLOTARG.

Í B1761031 rannsókninni á einlyfjameðferð hjá 50 fullorðnum sjúklingum með CD33 jákvætt brátt mergfrumuhvítblæði sem ekki svarar meðferð (refractory) eða hefur tekið sig upp að nýju (relapsed) greindust mótefni gegn lyfinu hjá 12,0% (6/50) og hlutleysandi mótefni greindust hjá 2,0% (1/50). Tilvist mótefna gegn lyfinu hafði engin tölfræðilega martæk eða klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf heildarmagns hP67.6 mótefnis eða samtengds calicheamicíns. Enginn sjúklingur fékk bráðaofnæmi, ofnæmi eða aðrar klínískar afleiðingar í tengslum við mótefni gegn lyfinu. Engar vísbendingar eru um bein tengsl mótefna gegn lyfinu við hugsanlega hættu með tilliti til öryggis.

Í skammtahluta MyeChild 01 rannsóknarinnar hjá 54 börnum ≥12 mánaða sem fengu meðferð og voru með nýgreint brátt mergfrumuhvítblæði var heildartíðni mótefna gegn lyfinu hjá hópunum 2% (1/49). Engin innrennslistengd viðbrögð af klínískri þýðingu komu fram hjá sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn lyfinu.

Hvort mótefni gegn lyfinu finnast fer að miklu leyti eftir næmi og sértæki prófana. Nokkrir þættir geta haft áhrif á tíðni þess að mótefni greinist í prófum, meðal annars aðferð við prófun, þéttni gemtuzumab ozogamicins í blóðrás, meðferð sýna, tímasetning sýnatöku, samhliða lyfjanotkun og undirliggjandi sjúkdómar. Af þessum ástæðum getur samanburður á tíðni mótefna gegn gemtuzumab ozogamicini og tíðni mótefna gegn öðrum lyfjum verið villandi.

<u>Börn</u>

Áður ómeðhöndlað brátt mergfrumuhvítblæði

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun MYLOTARG hjá börnum og unglingum yngri en 15 ára með áður ómeðhöndlað brátt mergfrumuhvítblæði (sjá kafla 4.2).

Í slembiraðaðri 3. stigs rannsókn á börnum (AAML0531), sem er lokið (sjá kafla 5.1), á notkun gemtuzumab ozogamicins ásamt öflugri fyrstavalsmeðferð hjá 1.063 nýgreindum börnum (93,7% sjúklinga <18 ára) og ungum fullorðnum (6,3% sjúklinga) á aldrinum 0 til 29 ára, með frumkomið brátt mergfrumuhvítblæði, var öryggi svipað og það sem sást í öðrum rannsóknum á gemtuzumab ozogamicini ásamt öflugri krabbameinslyfjameðferð hjá fullorðnum með frumkomið brátt mergfrumuhvítblæði. Hins vegar var ekki sýnt fram á hver væri ákjósanlegur skammtur af gemtuzumab ozogamicini fyrir börn, þar sem eftir annan skammtinn af gemtuzumab ozogamicini í annarri upprætingarlotu var stærra hlutfall þeirra sjúklinga sem fengu gemtuzumab ozogamicin í AAML0531-rannsókninni lengur að endurheimta daufkyrningafjölda (>59 dagar) en í

samanburðarhópnum (21,0% á móti 11,5%) og fleiri sjúklingar dóu í sjúkdómshléi (5,5% á móti 2,8%).

Í skammtahluta MyeChild 01 rannsóknarinnar hjá börnum (sjá kafla 5.1) með gemtuzumab ozogamicini ásamt grunnmeðferð (cýtarabín ásamt annaðhvort mitoxantroni eða liposomal daunorubicini) hjá 54 börnum ≥12 mánaða með nýgreint brátt mergfrumuhvítblæði var öryggi svipað og fram kom í öðrum rannsóknum með gemtuzumab ozogamicini ásamt öflugri krabbameinslyfjameðferð hjá fullorðnum og börnum með frumkomið (*de novo)* brátt mergfrumuhvítblæði. Tíðni sýkinga af öllum stigum var 57,4%. Algengustu aukaverkanir á ≥3. stigi sem greint var frá hjá öllum hópunum voru daufkyrningafæð með hita (92,6%), blóðflagnafæð (90,7%), daufkyrningafæð (87,0%) og blóðleysi (83,3%). Algengustu alvarlegu aukaverkanir sem greint var frá í öllum hópunum voru daufkyrningafæð með hita (29,6%) og sýking (14,8%). Alvarleg daufkyrningafæð með hita kom fram hjá 13,3%, 15,0% og 57,9% sjúklinga í hópum 1, 2 og 3, talið upp í sömu röð. Á degi 45 eftir lotu 1 eða 2 hafði fjöldi daufkyrninga hjá 27,8% sjúklinga ekki gengið til baka að 1.000/mm^3 og hjá 11,1% sjúklinga hafði blóðflagnafjöldi óháður blóðgjöf ekki gengið til baka að 80.000/mm^3 vegna staðfests beinmergsvanþroska/-vanvaxtar. Bláæðateppusjúkdómur kom fram á tímabilinu eftir ígræðslu hjá 13% sjúklinga. Banvænn bláæðateppusjúkdómur kom fram hjá 1,9% sjúklinga.

Brátt mergfrumuhvítblæði sem ekki svarar meðferð eða bakslag sjúkdómsins

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi MYLOTARG hjá börnum með brátt mergfrumuhvítblæði sem ekki svarar meðferð eða bakslag sjúkdómsins (sjá kafla 4.1 og 4.2).

Öryggisupplýsingar sem hafa komið fram í kerfisbundinni skoðun birts efnis úr rannsóknum þar sem MYLOTARG var metið hjá börnum (sjá kafla 5.1), eru í töflu 7.

Tafla 7. Öryggisupplýsingar úr kerfisbundinni skoðun birts efnis úr rannsóknum hjá börnum með brátt mergfrumuhvítblæði sem ekki svarar meðferð eða bakslag sjúkdómsins sem fengu MYLOTARG

	Einlyfjameðferð						**Samsett meðferð[a]**					
	Hlutaskömmtun[b] MYLOTARG			**Ekki hlutaskömmtun[b] MYLOTARG**			**Hlutaskömmtun[b] MYLOTARG**			**Ekki hlutaskömmtun[b] MYLOTARG**		
	Fjöldi rannsókna	N í hverri rannsókn (bil)	Tíðni[c] (%)	Fjöldi rannsókna	N í hverri rannsókn (bil)	Tíðni (%)	Fjöldi rannsókna	N í hverri rannsókn (bil)	Tíðni (%)	Fjöldi rannsókna	N í hverri rannsókn (bil)	Tíðni (%)
VOD	1	6	0	10	5; 30	6,8	2	3; 17	0	5	5; 84	4,4
VOD eftir HSCT	Ekki tilkynnt			5	4; 14	19,1	2	3; 8	0	2	12; 28	14,7
Dauði[d]	1	6	0	4	6; 29	10,8	Ekki tilkynnt			3	5; 45	6,5
Sýking	5 rannsóknir; N í hverri rannsókn (bil) 12-30; 28,4%						4 rannsóknir; N í hverri rannsókn (bil) 12-84; 42,2%					
Mergbæling[e]	Næstum allir sjúklingar (>90%) fengu mergbælingu í öllum rannsóknunum											

a: Þegar MYLOTARG var gefið í samsettri meðferð, var cýtarabín hluti af samsetningunni sem var rannsökuð í 8 af 9 rannsóknunum.
b: Hlutaskömmtun vísar til MYLOTARG skammts sem nemur 3 mg/m^2 á degi 1, 4, 7. Ekki hlutaskömmtun vísar til MYLOTARG (heildarskammtur á bilinu 1,8 mg/m^2 – 9 mg/m^2) tvisvar í meðferðarlotu með minnst 14 daga millibili.
c: Tíðni í öllum rannsóknunum var metin með því að ákveða vægi öfugrar dreifni með föstum áhrifum. Hlutföllum var breytt með Freeman-Tukey tvöfaldri arkus-sínus breytingu áður en rannsóknirnar voru sameinaðar og áætlaðri samanlagðri tíðni var breytt til baka með umhverfumeðaltali stærða rannsóknarúrtaks (study sample sizes).
d: Innan 30 daga frá síðasta MYLOTARG skammti.
e: Þar sem það var greint, var miðgildi endurheimtar (skilgreind sem 20 x 10^9/l eða 50 x 10^9/l fyrir blóðflögur og 0,5 x 10^9/l fyrir daufkyrninga) á bilinu 42-48 dagar fyrir blóðflögur og 30-37 dagar fyrir daufkyrninga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Ekki hefur verið tilkynnt um nein tilvik ofskömmtunar MYLOTARG við klíníska notkun. Stakir skammtar stærri en 9 mg/m^2 hjá fullorðnum hafa ekki verið rannsakaðir. Veita skal almenna stuðningsmeðferð við ofskömmtun MYLOTARG.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf, einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, önnur einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: L01FX02

Verkunarháttur

Gemtuzumab ozogamicin er mótefni gegn CD33, samtengt við lyf. Gemtuzumab er mannaðlagað IgG4-immúnóglóbúlín mótefni gegn CD33 í mönnum. Mótefnahlutinn binst sértækt við CD33 mótefnavakann, síalsýruháð viðloðunarprótein sem er að finna á yfirborði hvítblæðiskímfrumna og óþroskaðra eðlilegra frumna af ætt mergfrumna og einkjörnunga, en ekki á eðlilegum blóðmyndandi stofnfrumum. Smásameindin, N-asetýl-gamma-calicheamicín, er frumudrepandi efni, að stofni til náttúrulegt en hefur verið breytt. N-asetýl-gamma-calicheamicín er tengt með samgildum tengjum við mótefnið, með AcBut (4-(4-asetýlfenoxý) smjörsýru) millistykki. Forklínískar upplýsingar benda til þess að virkni gemtuzumab ozogamicins gegn krabbameini sé vegna bindingar samtengda lyfjaefnisins við krabbameinsfrumur sem tjá CD33-mótefnavaka, sem síðan innbyrðir það, og innanfrumu losun N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíðs með vatnsrofi millistykkisins. Virkjun N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíðs örvar rof tvíþátta DNA, sem síðan framkallar stöðvun frumuhrings og stýrðan frumudauða.

Gert er ráð fyrir að mettun hás hlutfalls CD33-mótefnavaka sé nauðsynleg til hámörkunar flutnings calicheamicíns inn í hvítblæðiskímfrumur. Í nokkrum rannsóknum á stökum lyfjum var mettun CD33 mæld eftir MYLOTARG skammt hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði sem ekki svarar meðferð (refractory) eða bakslag sjúkdómsins. Í öllum rannsóknunum sást nærri hámarks mettun CD33 á yfirborði eftir allar skammtastærðir af MYLOTARG sem námu 2 mg/m² eða meira, sem bendir til þess að lítill skammtur af gemtuzumab ozogamicini sé nægilegur til að binda alla tiltæka CD33-bindistaði.

Verkun og öryggi

ALFA-0701 rannsóknin á áður ómeðhöndluðum sjúklingum með frumkomið brátt mergfrumuhvítblæði

Verkun og öryggi MYLOTARG voru metin í fjölsetra, slembiraðaðri, opinni 3. stigs rannsókn þar sem viðbót MYLOTARG við hefðbundna grunnmeðferð með krabbameinslyfjunum daunorubicíni og cýtarabíni (DA-meðferð) var borin saman við DA-meðferð eina sér. Sjúklingar á aldrinum 50 til 70 ára með áður ómeðhöndlað frumkomið *(de novo)* brátt mergfrumuhvítblæði voru gjaldgengir til þátttöku (rannsókn ALFA-0701). Sjúklingar með brátt formerglingshvítblæði (APL, AML3) og sjúklingar með brátt mergfrumuhvítblæði sem stafar af mergmisþroska (MDS) eða afleitt (secondary) brátt mergfrumuhvítblæði voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Aðalendapunktur var lifun án meintilvika (event-free survival). Aukaendapunktar voru meðal annars tíðni CR og CRp, lifun án bakslags, heildarlifun og öryggi samsettrar DA-meðferðar, með eða án MYLOTARG.

Samtals var 271 sjúklingi slembiraðað í þessari rannsókn þannig að 135 fengu grunnmeðferð með 3+7 DA ásamt 3 mg/m^2 × 3 hlutaskömmtum af MYLOTARG og 136 fengu 3+7 DA-meðferð eina sér (sjá kafla 4.2). Önnur lota grunnmeðferðar með DA en án MYLOTARG, óháð meðferðarhóp, var

heimiluð. Sjúklingum í báðum meðferðarhópum, sem ekki fengu aðra lotu grunnmeðferðar og ekki náðu fullu sjúkdómshléi eftir grunnmeðferð, stóð til boða að fá björgunarmeðferð sem samanstóð af idarubicíni, AraC og kyrningavaxtarþætti (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF).

Sjúklingar sem náðu fullu sjúkdómshléi (CR) eða fullu sjúkdómshléi með ófullkominni endurheimt blóðflagnafjölda (CRp) fengu 2 lotur af upprætingarmeðferð, sem innihélt DNR og AraC, með eða án MYLOTARG, í samræmi við upphaflega slembiröðun þeirra. Sjúklingar sem náðu sjúkdómshléi voru einnig gjaldgengir fyrir ígræðslu ósamgena stofnfrumna. Mælt var með að minnsta kosti 2 mánaða bið milli síðasta skammts af MYLOTARG og ígræðslu.

Á heildina litið var miðgildi aldurs sjúklinga 62 ára (á bilinu 50 til 70 ára) og flestir sjúklingar (87,8%) voru með ECOG færnistuðul (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) 0 til 1 við upphaf rannsóknarinnar. Bakgrunnsþættir við upphaf rannsóknarinnar voru svipaðir í báðum meðferðarhópunum, fyrir utan kyn þar sem hærra hlutfall karla var skráð í MYLOTARG hópinn (54,8%) en í hópinn sem fékk eingöngu DA-meðferð (44,1%). Á heildina litið voru 59,0% sjúklinga með skráða jákvæða/í meðallagi sjúkdómsáhættu samkvæmt áhættuflokkun National Comprehensive Cancer Network (NCCN) og 65,3% samkvæmt 2010 áhættuflokkun European LeukaemiaNet (ELN). Tjáning CD33 á kímfrumum bráðs mergfrumhvítblæðis var metin með samræmingu niðurstaðna úr frumuflæðisjárskoðun á hverju rannsóknasetri, alls hjá 194/271 sjúklingum (71,6%). Fáir sjúklingar (13,7%) voru með litla tjáningu CD33 (á færri en 30% kímfrumna).

Rannsóknin náði aðalmarkmiði sínu, sem var að sýna fram á að viðbót MYLOTARG í hlutaskömmtum (3 mg/m^2 × 3 skammtar) við hefðbundna grunnmeðferð með krabbameinslyfjum, hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð við frumkomnu bráðu mergfrumuhvítblæði, olli tölfræðilega marktækri og klínískt mikilvægri lengingu lifunar án meintilvika. Miðgildi lifunar án meintilvika var 17,3 mánuðir (95% öryggisbil: 13,4; 30,0) í hópnum sem fékk MYLOTARG, en 9,5 mánuðir (95% öryggisbil: 8,1; 12,0) í hópnum sem fékk eingöngu DA-meðferð; áhættuhlutfall 0,562 (95% öryggisbil: 0,415; 0,762); tvíhliða p-gildi=0,0002 í log-rank prófi. Gögn um verkun úr ALFA-0701 rannsókninni eru tekin saman í töflu 8 og Kaplan-Meier graf fyrir lifun án meintilvika er á mynd 1.

Tafla 8. Niðurstöður varðandi verkun úr ALFA-0701 rannsókninni (breytt meðferðarþýði (mITT))

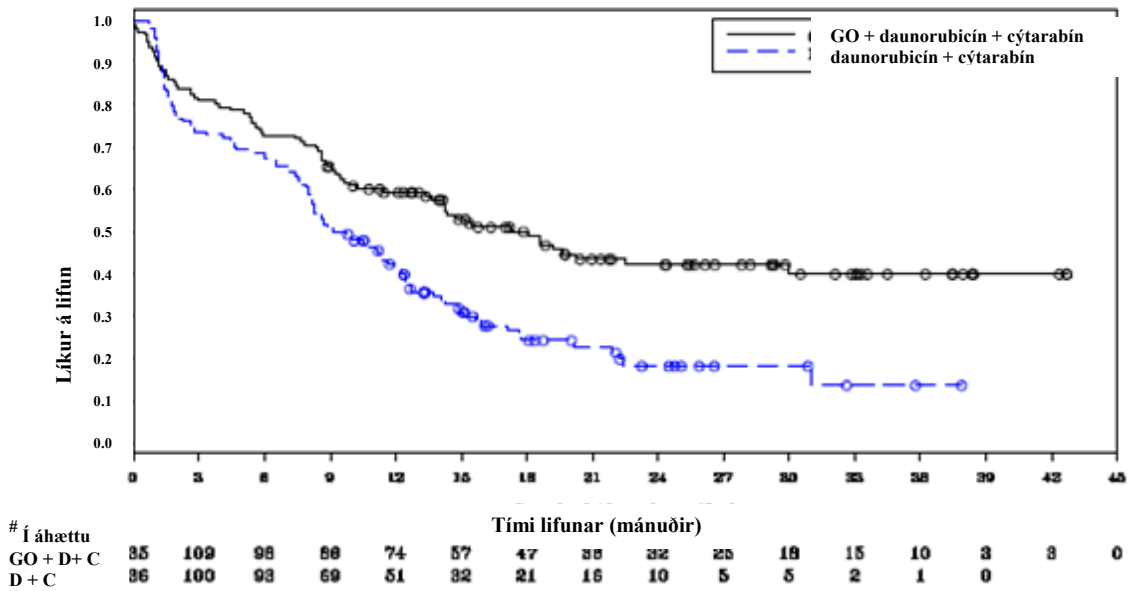
	MYLOTARG + daunorubicín + cýtarabín	**daunorubicín + cýtarabín**
Lifun án meintilvika (að mati rannsakanda)	**N=135**	**N=136**
Fjöldi tilvika, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Miðgildi lifunar án meintilvika í mánuðum [95% CI][a]	17,3 [13,4; 30,0]	9,5 [8,1; 12,0]
2 ára líkur á lifun án meintilvika [95% CI][b]	42,1 [32,9; 51,0]	18,2 [11,1; 26,7]
3 ára líkur á lifun án meintilvika [95% CI][b]	39,8 [30,2; 49,3]	13,6 [5,8; 24,8]
Áhættuhlutfall [95% CI][c]	0,562 [0,415; 0,762]	
p-gildi[d]	0,0002	
Lifun án bakslags (að mati rannsakanda)	**N=110**	**N=100**
Fjöldi tilvika, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Miðgildi lifunar án bakslags í mánuðum [95% CI][a]	28,0 [16,3; NE]	11,4 [10,0; 14,4]
Áhættuhlutfall [95% CI][c]	0,526 [0,362; 0,764]	
p-gildi[d]	0,0006	
Heildarlifun	**N=135**	**N=136**
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)

Miðgildi heildarlifunar í mánuðum [95% CI][a]	27,5 [21,4; 45,6]	21,8 [15,5; 27,4]
Áhættuhlutfall [95% CI][c]	0,807 [0,596; 1,093]	
p-gildi[d]	0,1646	
Svörunarhlutfall (að mati rannsakanda)	**N=135**	**N=136**
Heildarsvörun % [95% CI][e]	81,5 [73,89; 87,64]	73,5 [65,28; 80,72]
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Áhættumunur [95% CI][f] p-gildi[g]	7,95[-3,79; 19,85] 0,1457	

Byggt á aðalskilgreiningu lifunar án meintilvika: dagsetningar meintilvika (grunnmeðferð brást, bakslag eða dauði) að mati rannsakanda.
Breytta meðferðarþýðið (mITT) var allir sjúklingar sem var slembiraðað nema þeir sem drógu samþykki sitt til baka áður en meðferð hófst og var greiningin samkvæmt upphaflegri slembiröðun.
Skammstafanir: CR=fullt sjúkdómshlé; CRp=fullt sjúkdómshlé með ófullkominni endurheimt blóðflagnafjölda; CI=Öryggisbil; mITT=breytt meðferðarþýði; n=fjöldi; N=fjöldi; NE= ekki hægt að áætla.

a. Miðgildi metið með Kaplan-Meier aðferð; öryggisbil byggt á Brookmeyer-Crowley aðferð með log-log ummyndun.
b. Metið út frá Kaplan-Meier grafi. Líkur (%) reiknaðar með product-limit aðferð; öryggisbil reiknað út frá log-log umbreytingu á líkum á lifun, með venjulegri nálgun og Greenwood formúlu.
c. Byggt á Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu borið saman við daunorubicín + cýtarabín.
d. Tvíhliða p-gildi úr log-rank prófi.
e. Svörun skilgreind sem CR+CRp.
f. Mismunur á heildarsvörun; öryggisbil byggt á Santner-Snell aðferð.
g. Byggt á Fisher exact prófi.

Mynd 1. Kaplan-Meier graf yfir lifun án meintilvika að mati rannsakanda í ALFA-0701 rannsókninni (breytt meðferðarþýði (mITT))



ATH: hringir tákna afmarkaðar (censored) niðurstöður
D+ C stendur fyrir daunorubicín + cýtarabín

Skammstafanir: C=cýtarabín; D=daunorubicín; GO=gemtuzumab ozogamicin.

Notkun við bráðu mergfrumuhvítblæði með óhagstæða frumuerfðafræðilega áhættuþætti

Í greiningum á undirhópum í ALFA-0701 rannsókninni bætti viðbót MYLOTARG við hefðbundna samsetta krabbameinslyfjameðferð ekki lifun án meintilvika í undirhópi sjúklinga með óhagstæða frumuerfðafræðilega áhættuþætti (HR 1,11; 95% CI: (0,63; 1,95). Lifun án meintilvika og heildarlifun, greind eftir frumuerfðafræðilegri áhættuflokkun og frumuerfðafræðilegri/sameindalegri áhættuflokkun, eru sýnd í töflu 9 og töflu 10 hér fyrir neðan.

Tafla 9. Lifun án meintilvika að mati rannsakanda, eftir áhættuflokkun fyrir brátt mergfrumuhvítblæði, í ALFA-0701 rannsókninni (breytt meðferðarþýði (mITT))

	MYLOTARG + daunorubicín + cýtarabín	**daunorubicín + cýtarabín**
Frumuerfðafræðilegir þættir (hagstæðir/miðlungi hagstæðir), N	**94**	**95**
Fjöldi tilvika, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Miðgildi lifunar án meintilvika í mánuðum [95% CI][a]	22,5 [15,5; NE]	11,6 [8,3; 13,7]
Áhættuhlutfall [95% CI][b]	0,460 [0,313; 0,676]	
p-gildi[c]	<0,0001	
Frumuerfðafræðilegir þættir (óhagstæðir), N	**27**	**30**
Fjöldi tilvika, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Miðgildi lifunar án meintilvika í mánuðum [95% CI][a]	4,5 [1,1; 7,4]	2,8 [1,6; 8,7]
Áhættuhlutfall [95% CI][b]	1,111 [0,633; 1,949]	
p-gildi[c]	0,7151	
ELN-áhættuflokkun (hagstæð/miðlungi hagstæð), N	**86**	**91**
Fjöldi tilvika, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Miðgildi lifunar án meintilvika í mánuðum [95% CI][a]	22,5 [15,5; NE]	12,2 [8,5; 14,3]
Áhættuhlutfall [95% CI][b]	0,485 [0,325; 0,724]	
p-gildi[c]	0,0003	
ELN-áhættuflokkun (óhagstæð/slæm), N	**37**	**36**
Fjöldi tilvika, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Miðgildi lifunar án meintilvika í mánuðum [95% CI][a]	7,4 [3,7; 14,3]	4,0 [1,7; 8,6]
Áhættuhlutfall [95% CI][b]	0,720 [0,430; 1,205]	
p-gildi[c]	0,2091	

ALFA-0701 rannsóknin var ekki hönnuð til að meta ávinning af notkun MYLOTARG í undirhópum með framskyggnum hætti; greiningarniðurstöður eru eingöngu settar fram til lýsingar.
Byggt á aðalskilgreiningu lifunar án meintilvika: dagsetningar meintilvika (grunnmeðferð brást, bakslag eða dauði) að mati rannsakanda.
Breytta meðferðarþýðið (mITT) var allir sjúklingar sem var slembiraðað nema þeir sem drógu samþykki sitt til baka áður en meðferð hófst og var greiningin samkvæmt upphaflegri slembiröðun.
Skammstafanir: CI=Öryggisbil; ELN=European LeukaemiaNet; mITT=breytt meðferðarþýði; n=fjöldi; N=fjöldi; NE= ekki hægt að áætla.

a. Miðgildi metið með Kaplan-Meier aðferð; öryggisbil byggt á Brookmeyer-Crowley aðferð með log-log ummyndun.
b. Byggt á Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu borið saman við daunorubicín + cýtarabín.
c. Tvíhliða p-gildi úr log-rank prófi.

Tafla 10. Heildarlifun eftir áhættuflokkun fyrir brátt mergfrumuhvítblæði í ALFA-0701 rannsókninni (breytt meðferðarþýði (mITT))

	MYLOTARG + daunorubicín + cýtarabín	**daunorubicín + cýtarabín**
Frumuerfðafræðilegir þættir (hagstæðir/miðlungi hagstæðir), N	**94**	**95**
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum [95% CI][a]	38,6 [24,4; NE]	26,0 [18,9; 39,7]

	MYLOTARG + daunorubicín + cýtarabín	daunorubicín + cýtarabín
Áhættuhlutfall [95% CI][b]	0,747 [0,511; 1,091]	
p-gildi[c]	0,1288	
Frumuerfðafræðilegir þættir (óhagstæðir), N	**27**	**30**
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum [95% CI][a]	12,0 [4,2; 14,2]	13,5 [9,4; 27,3]
Áhættuhlutfall [95% CI][b]	1,553 [0,878; 2,748]	
p-gildi[c]	0,1267	
ELN-áhættuflokkun (hagstæð/miðlungi hagstæð), N	**86**	**91**
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum [95% CI][a]	45,6 [25,5; NE]	26,9 [19,3; 46,5]
Áhættuhlutfall [95% CI][b]	0,730 [0,489; 1,089]	
p-gildi[c]	0,1216	
ELN-áhættuflokkun (óhagstæð/slæm), N	**37**	**36**
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum [95% CI][a]	13,2 [7,0; 18,5]	13,5 [10,8; 19,8]
Áhættuhlutfall [95% CI][b]	1,124 [0,677; 1,867]	
p-gildi[c]	0,6487	

ALFA-0701 rannsóknin var ekki hönnuð til að meta ávinning af notkun MYLOTARG í undirhópum með framskyggnum hætti; greiningarniðurstöður eru eingöngu settar fram til lýsingar.
Breytta meðferðarþýðið (mITT) var allir sjúklingar sem var slembiraðað nema þeir sem drógu samþykki sitt til baka áður en meðferð hófst og var greiningin samkvæmt upphaflegri slembiröðun.
CI=Öryggisbil; ELN=European LeukaemiaNet; mITT=breytt meðferðarþýði; n=fjöldi; N=fjöldi; NE= ekki hægt að áætla

d. Miðgildi metið með Kaplan-Meier aðferð; öryggisbil byggt á Brookmeyer-Crowley aðferð með log-log ummyndun.
e. Byggt á Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu borið saman við daunorubicín + cýtarabín.
f. Tvíhliða p-gildi úr log-rank prófi.

Börn

Áður ómeðhöndlað brátt mergfrumuhvítblæði

COG AAML0531

Í slembiraðaðri rannsókn (COG AAML0531) þar sem hefðbundin krabbameinslyfjameðferð var metin ein og sér eða í samsettri meðferð með MYLOTARG hjá 1.063 nýlega greindum börnum með brátt mergfrumuhvítblæði (93,7% sjúklinga voru <18 ára) og ungum fullorðnum (6,3% sjúklinga); meðalaldur var 8,9 ára (á bilinu: 0-29 ára), var sjúklingum með frumkomið *(de novo)* brátt mergfrumuhvítblæði slembiraðað til að fá annað hvort hefðbundna 5-lotu krabbameinslyfjameðferð eina sér eða sömu krabbameinslyfjameðferð ásamt 2 skömmtum af MYLOTARG (3 mg/m^2/skammt) gefið einu sinni í lotu 1 af grunnmeðferð og einu sinni í upprætingarlotu 2. Rannsóknin sýndi fram á að viðbót MYLOTARG við öfluga krabbameinslyfjameðferð bætti lifun án meintilvika (3 ár: 50,6% á móti 44,0%; áhættuhlutfall 0,838; 95% öryggisbil: 0,706; 0,995; p=0,0431) hjá sjúklingum með frumkomið brátt mergfrumuhvítblæði vegna minnkaðrar hættu á bakslagi, með leitni í átt að lengri heildarlifun hjá hópnum sem fékk MYLOTARG, sem ekki var tölfræðilega marktæk (3 ár: 72,4% á móti 67,6%; áhættuhlutfall 0,904; 95% öryggisbil: 0,721; 1,133; p=0,3799). Hins vegar komu einnig fram aukin eituráhrif (dánartíðni vegna eitrunar eftir sjúkdómshlé) hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði með litla áhættu, sem var talið vera vegna langvarandi daufkyrningafæðar sem kom fram eftir að gemtuzumab ozogamicin var gefið í upprætingarlotu 2 (sjá kafla 4.2 og 4.8). Á heildina litið dóu 29 (5,5%) sjúklingar í sjúkdómshléi hjá hópnum sem fékk MYLOTARG en 15 (2,8%) sjúklingar í samanburðarhópnum. Því hefur ákjósanlegur skammtur af gemtuzumab ozogamicini fyrir börn ekki verið ákvarðaður (sjá kafla 4.2).

MyeChild 01

Í aðalskammtahluta í rannsókninni á börnum, MyeChild 01, var rannsakaður sá fjöldi skammta af MYLOTARG 3 mg/m^2 (allt að 3 skammtar að hámarki; hver skammtur var að hámarki eitt 5 mg hettuglas) sem má með öruggum hætti nota samhliða cýtarabíni ásamt annaðhvort mitoxantroni eða liposomal daunorubicini við grunnmeðferð. Á meðal lykilskilyrða fyrir þátttöku var að sjúklingar væru ≥ 12 mánaða og <18 ára við upphaf þátttöku í rannsókninni og með greininguna brátt mergfrumuhvítblæði/hááhættu mergrangvaxtarheilkenni (> 10% kímfrumur í beinmerg)/einangrað risafrumubeinæxli án fyrri meðferðar. Um 3 hópa var að ræða þar sem fjöldi innrennsla með MYLOTARG var mismunandi meðan á grunnmeðferðinni stóð: hópur 1 (n = 15): sjúklingar fengu stakan skammt af MYLOTARG (3 mg/m^2) á degi 4 í lotu 1 í grunnmeðferð með krabbameinslyfjum. Hópur 2 (n = 20): sjúklingar fengu stakan skammt af MYLOTARG (3 mg/m^2) á degi 4 og 7 í lotu 1 í grunnmeðferð með krabbameinslyfjum. Hópur 3 (n = 19): sjúklingar fengu stakan skammt af MYLOTARG (3 mg/m^2) á degi 4, 7 og 10 í lotu 1 í grunnmeðferð með krabbameinslyfjum. Af þeim 55 sjúklingum sem tóku þátt voru 30 (54,5%) sjúklingar 2 ára til < 12 ára, 32 (58,2%) sjúklingar voru karlkyns og miðgildi aldurs allra sjúklinga var 7,0 (á bilinu: 1, 17) ár. Enda þótt verkun væri aukaendapunktur náðist besta heildarsvörun (CR+CRi) hjá sjúklingum sem fengu meðferð (n = 54) hjá 49 (90,7%; 95% CI: 79,7%; 96,9%) sjúklingum (hópur 1, 80,0%, hópur 2, 95,0%, hópur 3, 94,7%). Lágmarkssjúkdómsleifar voru ekki til staðar hjá 35 (71.4%) sjúklingum eftir meðferðarlotu 2 (hópur 1, 58,3%, hópur 2, 78,9%, hópur 3, 72,2%). MyeChild 01 rannsóknin er yfirstandandi. Ákjósanlegasti skammtur gemtuzumab ozogamicins handa börnum hefur ekki verið staðfestur enn sem komið er (sjá kafla 4.2).

Brátt mergfrumuhvítblæði sem ekki svarar meðferð eða bakslag sjúkdómsins

Fram fór kerfisbundin skoðun birts efnis úr rannsóknum til að meta MYLOTARG hjá börnum með brátt mergfrumuhvítblæði sem ekki svarar meðferð eða bakslag sjúkdómsins, þar sem 454 sjúklingar fengu MYLOTARG annað hvort í einlyfjameðferð (stakur skammtur eða hlutaskömmtun) eða í samsettri meðferð úr 16 birtum vísindagreinum ásamt US Expanded Access Study rannsókninni (sjá kafla 4.8). Miðgildi rannsóknarúrtaksstærðar var 15 sjúklingar, á bilinu 5-105 sjúklingar. Aldur á heildina litið, að lágmarki og að hámarki, var á bilinu 0 ára til 22,3 ára, þar sem heildarmiðgildi aldurs var 8,7 ár á meðferðartímanum.

Í flestum rannsóknum var lyfið gefið til notkunar í sérstökum tilvikum (compassionate use) (70,6%). MYLOTARG var gefið í einlyfjameðferð í 47,1% rannsókna, sem hluti af samsettri meðferð í 23,5% og hvort tveggja í 29,4% rannsókna. Heildarskammtur MYLOTARG var á bilinu frá 1,8 mg/m^2 til 9 mg/m^2. Þegar MYLOTARG var gefið í samsettri meðferð, var skammtaáætlun byggð á cýtarabíni notuð í 8 af rannsóknunum 9. Í 23,5% rannsóknanna fékk meirihluti sjúklinga hlutaskömmtun (3 mg/m^2 á degi 1, 4, 7) MYLOTARG, meðan hærri skammtar en 3 mg/m^2 voru gefnir í 35,3% rannsóknanna. MYLOTARG var gefið í grunnmeðferð í flestum rannsóknum (82,4%).

Í MYLOTARG einlyfjameðferð var svörunarhlutfall (CR/CRp/CRi; vegið meðaltal í öllum rannsóknunum) 33,3% með hlutaskömmtun (1 rannsókn) og 24,3% með ekki hlutaskömmtun (9 rannsóknir). Við samsetta meðferð var svörunarhlutfallið 49,0% við ekki hlutaskömmtun MYLOTARG (3 rannsóknir) og 38,8% við hlutaskömmtun MYLOTARG (2 rannsóknir).

Upplýsingar um öryggi varðandi mergbælingu, sýkingar, VOD í heild og VOD eftir HSCT og dauða, sem eru þekktar aukaverkanir MYLOTARG (sjá kafla 4.8 og töflu 7) eru fengnar úr birtu efni.

Takmarkanir þessara greininga felast meðal annars í smæð sumra rannsókna, misleitni rannsóknanna og skorti á viðmiðunargögnum fyrir þessar aðstæður.

<u>Raflífeðlisfræði hjartans</u>

Áhrif MYLOTARG á leiðrétt QT-bil voru metin í rannsókn B1761031 á einlyfjameðferð hjá 50 fullorðnum sjúklingum með CD33 jákvætt brátt mergfrumuhvítblæði sem ekki svarar meðferð

(refractory) eða bakslag sjúkdómsins. Við meðferðarþéttni í plasma var mesta breyting á QTcF-bili frá upphafi rannsóknarinnar að meðaltali 5,10 msek. (90% CI: 2,15; 8,06 msek.). Enginn sjúklingur var með >60 msek. hámarkshækkun QTcF frá upphafi rannsóknarinnar og enginn sjúklingur var með QTcF > 480 msek. Eitt (1) tilvik um gáttatif (3. stigs) og eitt tilvik um ofanslegilshraðtakt (3. stigs) kom fram hjá sama sjúklingnum. Engar 4. eða 5. stigs aukaverkanir á leiðni í hjarta voru tilkynntar.

Út frá greiningu á QTc-bili eftir þéttni var gert ráð fyrir að miðgildisbreyting á QTcF frá upphafi fyrir heildar hP67.6 mótefni sé 0,842 msek. (95% CI: -1,93; 3,51 msek.) við meðaltals C_{max} í plasma. Fyrir ótengt calicheamicín, var gert ráð fyrir að miðgildisbreyting á QTcF frá upphafi sé 0,602 msek. (95% CI: -2,17; 2,72 msek.) við þéttni í plasma sem var nálægt C_{max} fyrir ráðlagða skömmtun MYLOTARG.

5.2 Lyfjahvörf

Gemtuzumab ozogamicin er mótefni samtengt við lyf (antibody-drug conjugate), þ.e. einstofna mótefni gegn CD33 (hP67.6), sem er tengt með samgildu tengi við frumudrepandi efnið N-asetýl-gamma-calicheamicín. Lyfjahvörfum gemtuzumab ozogamicins er lýst með því að mæla lyfjahvarfabreytur bæði mótefnisins (hP67.6), samtengda efnisins og ótengds calicheamicíns.

Klínískum upplýsingum um lyfjahvörf var safnað eftir skömmtun MYLOTARG í einlyfjameðferð (3 mg/m^2 allt að eitt 5 mg hettuglas á dögum 1, 4, 7) hjá fullorðnum sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði sem hefur tekið sig upp að nýju/svarar ekki meðferð. Útsetning samkvæmt margfeldismeðaltali AUC_{336} og C_{max} eftir endurtekna skammta var 461.500 pg klst./ml og 11.740 pg/ml fyrir samtengt calicheamicín; 26.820 ng klst./ml og 585,6 ng/ml fyrir heildar hP67.6 mótefni. Upplýsingar um lyfjahvörf ótengds calicheamicíns eru ekki settar fram vegna óstöðugleika í plasma.

Dreifing

In vitro var binding N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíðs við prótein í mannaplasma u.þ.b. 97%. *In vitro* er N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíð hvarfefni P-glýkóprótеins (P-gp). Heildardreifingarrúmmál hP67.6 mótefnis hjá sjúklingum var u.þ.b. 20 l (summan af V_1 [13,0 l] og V_2 [6,91 l]).

Umbrot

Gert er ráð fyrir að gemtuzumab ozogamicin umbrotni aðallega fyrir tilstilli losunar N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíðs frá mótefninu með vatnsrofi. *In vitro* rannsóknir sýndu fram á að umbrot N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíðs er víðtækt, aðallega vegna afoxunar dísúlfíðtengja án aðkomu ensíma. Gert er ráð fyrir að (frumudrepandi) virkni umbrotsefnanna sem verða til sé umtalsvert skert.

Milliverkanir við önnur lyf

Áhrif annarra lyfja á gemtuzumab ozogamicin

Umbrot N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíðs *in vitro* verður aðallega vegna afoxunar án aðkomu ensíma. Því er ólíklegt að samtímis gjöf gemtuzumab ozogamicins og hemla eða örva fyrir cýtókróm P450 (CYP) ensíma eða úridín tvífosfat glúkúronósýltransferasa (UGT), sem taka þátt í umbroti lyfja, breyti útsetningu fyrir N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíði.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er ekki gert ráð fyrir að notkun gemtuzumab ozogamicins samhliða hýdroxýkarbamíði, DNR og AraC valdi klínískt mikilvægum breytingum á lyfjahvörfum hP67.6 eða ótengds calicheamicíns.

Áhrif gemtuzumab ozogamicins á önnur lyf

Áhrif á CYP-hvarfefni

In vitro höfðu N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíð og gemtuzumab ozogamicin lítil hamlandi áhrif á virkni CYP1A2, CYP2A6 (aðeins rannsakað með gemtuzumab ozogamicini), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5 í þéttni sem skipti máli klínískt. *In vitro* hafði N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíð og gemtuzumab ozogamicin lítil örvandi áhrif á virkni CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 í þéttni sem skipti máli klínískt.

Áhrif á UGT-hvarfefni

In vitro hafði N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíð lítil hamlandi áhrif á virkni UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7 í þéttni sem skipti máli klínískt.

Áhrif á hvarfefni lyfjaflutningspróteina

In vitro hafði N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíð lítil hamlandi áhrif á virkni lyfjaflutningspróteinanna P-gp, BCRP (breast cancer resistance protein), BSEP (bile salt export pump), MRP 2 (multidrug resistance associated protein), MATE 1 og MATE2K (multidrug and toxin extrusion protein), OAT 1 og OAT 3 (organic anion transporter), OCT 1 og OCT 2 (organic cation transporter), og OATP1B1 og OATP1B3 (organic anion transporting polypeptide) í þéttni sem skipti máli klínískt.

Áhrif á krabbameinslyf sem eru gefin samtímis

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er ekki gert ráð fyrir að notkun gemtuzumab ozogamicins samhliða DNR og AraC valdi klínískt mikilvægum breytingum á lyfjahvörfum þessara lyfja.

Brotthvarf

Lyfjahvörfum gemtuzumab ozogamicins var vel lýst með 2-hólfa líkani með línulegum og tímaháðum úthreinsunarþáttum. Hjá 50 sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði sem ekki svarar meðferð eða bakslag sjúkdómsins eftir skömmtun í einlyfjameðferð af MYLOTARG (3 mg/m^2 allt að eitt 5 mg hettuglas á degi 1, 4, 7),var úthreinsun heildar hP67.6 mótefnis 0,288 l/klst. og endanlegur helmingunartími ($t_{½}$) var metinn 96,6 klst.

Lyfjahvörf hjá tilteknum hópum einstaklinga eða sjúklinga

Aldur, kynþáttur og kyn

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafði aldur, kynþáttur eða kyn ekki marktæk áhrif á afdrif gemtuzumab ozogamicins.

Skert lifrarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir á lyfjahvörfum gemtuzumab ozogamicins hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er ekki gert ráð fyrir að vægt skert lifrarstarfsemi, eins og hún er skilgreind af National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG), hafi áhrif á úthreinsun gemtuzumab ozogamicins (hP67.6 mótefni og ótengt calicheamicín). Greiningin náði til 405 sjúklinga í eftirtöldum NCI ODWG skerðingarflokkum: vægt skert lifrarstarfsemi (B1, n=58 og B2, n=19), miðlungs skert lifrarstarfsemi (C, n=6) og eðlileg lifrarstarfsemi (n=322) (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir á lyfjahvörfum gemtuzumab ozogamicins hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 406 sjúklingum var úthreinsun gemtuzumab ozogamicins hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CL_{cr}] 60-89 ml/mín.; n=149) eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (CL_{cr} 30-59 ml/mín.; n=47) svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi ($CL_{cr} \geq 90$ ml/mín.; n=209). Lyfjahvörf gemtuzumab ozogamicins hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Börn

Klínískum upplýsingum um lyfjahvörf var safnað eftir skammta (3 mg/m^2 allt að eitt 5 mg hettuglas á degi 4, 7 og 10) af MYLOTARG við grunnmeðferð hjá börnum ≥ 12 mánaða með nýgreint brátt mergfrumuhvítblæði. Útsetning mæld sem margfeldismeðaltal AUC_{tau} og C_{max} eftir þriðja skammtinn fyrir samtengt calicheamicin og heildar hP67.6 mótefni var 777.300 pg.klst./ml og 24.340 pg/ml; 46.500 ng.klst./ml og 1.336 ng/ml, í sömu röð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eituráhrif endurtekinna skammta

Helstu eituráhrif komu fram í lifur, beinmerg og líffærum ónæmiskerfisins, blóðmynd (minni massi rauðra blóðkorna og minni fjöldi hvítra blóðkorna, einkum eitilfrumna), nýrum, augum og æxlunarfærum karla og kvenna. Áhrif á lifur, nýru og æxlunarfæri í karlrottum, og á eitilvef í öpum (við u.þ.b. 18-falda klíníska útsetningu fyrir menn hjá rottum og 36-falda klíníska útsetningu fyrir menn hjá öpum eftir þriðja skammt sem nam 3 mg/m^2 fyrir menn, samkvæmt AUC_{168}) voru ekki afturkræf. Hjá öpum sáust neikvæð áhrif á æxlunarfæri hjá kvendýrum og augu í 12 vikna rannsókn (við u.þ.b. 193 sinnum og 322 sinnum klíníska útsetningu hjá mönnum eftir þriðja 3 mg/m^2 skammt, samkvæmt AUC_{168}). Mikilvægi niðurstaðna varðandi óafturkræfar skemmdir hjá dýrum fyrir menn er óþekkt. Ekki komu fram áhrif á taugakerfi hjá dýrum eftir gjöf MYLOTARG. Breytingar sáust á taugakerfi hjá rottum með öðrum mótefnum sem samtengd voru við calicheamicín.

Eituráhrif á erfðaefni

Fram kom að gemtuzumab ozogamicin veldur litningaskemmdum. Það er í samræmi við þekkta örvun DNA rofs af völdum calicheamicíns og annarra enediyn sýklalyfja sem hafa æxlishemjandi verkun. Fram kom að N-asetýl-gamma-calicheamicín DMH (frumudrepandi efnið sem er losað) veldur stökkbreytingum og litningaskemmdum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á krabbameinsvaldandi áhrifum gemtuzumab ozogamicins. Í rannsóknum á eituráhrifum þróuðu rottur forstigsskemmdir æxlismyndunar (lágmarks eða lítils háttar offjölgun sporbaugsfrumna (oval cell)) í lifur við u.þ.b. 54 sinnum klíníska útsetningu hjá mönnum eftir þriðja 3 mg/m^2 skammt, samkvæmt AUC_{168}. Engar forstigsskemmdir æxlismyndunar eða æxlisskemmdir komu fram í öpum við allt að u.þ.b. 115 sinnum klíníska útsetningu hjá mönnum eftir þriðja 3 mg/m^2 skammt, samkvæmt AUC_{168}. Mikilvægi þessara niðurstaðna hjá dýrum fyrir menn er óþekkt.

Eituráhrif á æxlun

Í rannsókn á frjósemi hjá kvenrottum sáust lítils háttar minni fjöldi gulbúa og hærri dánartíðni fóstra við skammta sem höfðu eituráhrif á móður (u.þ.b. 9,7 sinnum klíníska útsetningu hjá mönnum eftir þriðja 3 mg/m^2 skammt, samkvæmt AUC_{168}). Hjá öpum komu fram áhrif á æxlunarfæri kvendýra í 12 vikna rannsókninni (rýrnun eggjastokka, eggjaleiðara, legs og legháls, við u.þ.b. 193 sinnum klíníska útsetningu hjá mönnum eftir þriðja 3 mg/m^2 skammt).

Í rannsókn á frjósemi karldýra voru áhrif á æxlun m.a. fækkun sæðismyndandi frumna og sáðfrumna, fækkun forsæðisfrumna í eistum og sáðfruma í eistnalyppu, frymisbólumyndun í kjarna forsæðisfrumna og/eða myndun stórfrumna. Einnig sáust áhrif á eistu, eistnalyppur og brjóstkirtla svo og á frjósemi. Þegar karlrottur mökuðust aftur eftir 9 vikna tímabil án lyfjagjafar voru áhrif á sæði og frjósemi meiri en fækkun forsæðisfrumna og sáðfrumna í eistum gekk þó að hluta til baka. Áhrif á æxlunarfæri hjá karlrottum gengu að hluta til baka eða gengu ekki til baka (sjá kafla 4.6). Hjá öpum komu fram áhrif á æxlunarfæri karldýra (eistu, eistnalyppur, sáðblöðrur) við u.þ.b. 66 sinnum klíníska útsetningu hjá mönnum eftir þriðja 3 mg/m^2 skammt.

Í rannsókn á eiturverkun á fóstur og fósturvísa sáust lægri líkamsþyngd fósturs, hærri tíðni bylgjurifbeina hjá fóstrum og lægri tíðni beinamyndunar hjá fóstrum. Aukin dánartíðni fóstra og útlitsfrávik, sem m.a. voru vansköpun á fingrum, vöntun á ósboga, frávik í löngum beinum í framlimum, vansköpun í herðablaði, vöntun á hryggjarmiðju og samgróinn bringubeinsbolur (sternebrae). Aukin dánartíðni fóstra kom einnig fram við skammta sem höfðu eituráhrif á móður. Lægsti skammtur sem hafði eituráhrif á fóstur og fósturvísa samsvaraði 9,7-faldri klínískri útsetningu fyrir menn eftir þriðja 3 mg/m^2 skammt fyrir menn samkvæmt AUC_{168} (sjá kafla 4.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dextran 40
Súkrósi
Natríumklóríð
Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat
Tvínatríumhýdrógenfosfat, vatnsfrítt

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Óopnuð hettuglös

5 ár

Blönduð og þynnt lausn:

Verja skal blandaðar og þynntar MYLOTARG lausnir gegn ljósi. Nota skal lausnirnar strax. Ekki má frysta blandaða eða þynnta lausn.

Ef ekki er hægt að nota lausnina strax:

- Eftir blöndun má geyma upprunalega hettuglasið í allt að 16 klst. í kæli (2°C – 8°C) eða í allt að 3 klst. við stofuhita (lægri hita en 30°C).
- Geyma má þynnta lausn í allt að 18 klst. í kæli (2°C – 8°C) og í allt að 6 klst. við stofuhita (lægri hita en 30°C). Tíminn sem hettuglasið má vera við stofuhita (lægri hita en 30°C) felur einnig í sér þann tíma sem það tekur að undirbúa þynntu lausnina, láta hana ná stofuhita, ef þarf, og gefa sjúklingi lyfið. Hámarkstíminn frá því að þynnta lausnin er undirbúin þar til gjöf lyfsins er lokið má ekki vera meiri en 24 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gulbrúnt hettuglas úr gleri af gerð 1 með tappa úr bútýlgúmmíi og herptu innsigli með smelluloki, sem inniheldur 5 mg af gemtuzumab ozogamicini.
Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nota á viðeigandi smitgát við blöndun og þynningu. MYLOTARG er ljósnæmt og þarf að verja það gegn útfjólubláu ljósi við blöndun, þynningu og lyfjagjöf.

<u>Blöndun</u>

- Reiknið út nauðsynlegan skammt af MYLOTARG (mg).
- Fyrir blöndun lyfsins skal láta hettuglasið ná stofuhita (lægri hita en 30°C) í u.þ.b. 5 mínútur. Blandið hvert 5 mg hettuglas með 5 ml af vatni fyrir stungulyf, til að fá einnota 1 mg/ml lausn af gemtuzumab ozogamicini.
- Snúið hettuglasinu varlega í hringi til að flýta fyrir upplausn. Má ekki hrista.
- Skoðið blandaða lausnina með tilliti til agna og litabreytinga. Blandaða lausnin getur innihaldið litlar hvítar eða beinhvítar, ógegnsæjar eða hálfgegnsæjar, formlausar eða trefjalíkar agnir.
- MYLOTARG inniheldur engin bakteríuhemjandi rotvarnarefni.
- Ef ekki er hægt að nota blandaða lausnina strax má geyma hana í upprunalega hettuglasinu í allt að 16 klst. í kæli (2°C - 8°C) eða í allt að 3 klst. við stofuhita (lægri hita en 30°C). Verjið gegn ljósi og látið ekki frjósa.

<u>Þynning</u>

- Reiknið út nauðsynlegt rúmmál af blandaðri lausn sem þarf til að fá viðeigandi skammt samkvæmt líkamsyfirborði sjúklings. Dragið það rúmmál upp úr hettuglasinu með sprautu. MYLOTARG hettuglös innihalda 5 mg af lyfinu en ekkert umframmagn. Þegar lyfið er blandað í 1 mg/ml styrkleika samkvæmt leiðbeiningunum er hægt að ná 4,5 mg úr hettuglasinu (4,5 ml). Verjið gegn ljósi. Fargið ónotaðri blandaðri lausn sem verður eftir í hettuglasinu.
- Blanda á skammta í styrkleika á bilinu 0,075 mg/ml til 0,234 mg/ml samkvæmt eftirfarandi leiðbeiningum:
    - Skammtar sem eru minni en 3,9 mg verður að útbúa með sprautu fyrir lyfjagjöf. Bæta á blandaðri MYLOTARG lausninni í sprautu með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar, þannig að endanlegur styrkleiki verði á bilinu 0,075 mg/ml til 0,234 mg/ml. Verjið gegn ljósi.
    - Skammtar sem eru stærri en 3,9 mg á að þynna í sprautu eða innrennslispoka í viðeigandi rúmmáli af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar þannig að endanlegur

styrkleiki verði á bilinu 0,075 mg/ml til 0,234 mg/ml. Verjið gegn ljósi.

- Hvolfið ílátinu með innrennslislausninni varlega til að blanda þynnta lausnina. Hristið ekki.
- Eftir þynningu með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar á að gefa MYLOTARG lausnina tafarlaust með innrennsli. Ef það er ekki gert má geyma þynntu lausnina í allt að 18 klst. í kæli (2°C – 8°C) og í allt að 6 klst. við stofuhita (lægri hita en 30°C). Tíminn sem hettuglasið má vera við stofuhita (lægri hita en 30°C) felur einnig í sér þann tíma sem það tekur að undirbúa þynntu lausnina, láta hana ná stofuhita, ef þarf, og gefa sjúklingi lyfið. Hámarkstíminn frá því að þynnta lausnin er undirbúin þar til gjöf lyfsins er lokið má ekki vera meiri en 24 klst. Verjið gegn ljósi og látið ekki frjósa.
- Mælt er með því að nota innrennslisílát úr pólývinýlklóríði (PVC) með DEHP, etýlenvinýlasetati (EVA) eða pólýólefíni (pólýprópýleni og/eða pólýetýleni).

Lyfjagjöf

- Sía þarf þynntu lausnina. Nota verður 0,2 míkrón slöngusíu (in-line) úr pólýetersúlfóni (PES), með litla próteinbindingu, fyrir innrennsli MYLOTARG.
- Skammta sem gefnir eru með sprautu verður að gefa um grannar innrennslisslöngur (microbore) með 0,2 míkrón slöngusíu (in-line) úr pólýetersúlfóni (PES), með litla próteinbindingu.
- Meðan á innrennslinu stendur þarf að verja innrennslispokann og sprautur með lyfinu gegn ljósi (þ.m.t. útfjólubláu ljósi) með yfirbreiðslu. Ekki þarf að verja innrennslisslönguna gegn ljósi.
- Gefa á þynnta lausnina með innrennsli á 2 klst. Innrennslinu þarf að vera lokið innan heimilaðra 6 klst. geymslutímamarka þynntu lausnarinnar við stofuhita (lægri hita en 30°C).
- Mælt er með innrennslisslöngum úr PVC (með eða án DEHP), pólýúretani eða pólýetýleni.

Ekki má blanda MYLOTARG saman við eða gefa í sama innrennsli og önnur lyf.

Sjá einnig upplýsingar um þynningu, geymslu og innrennsli í kafla 6.3.

Förgun

Fylgja verður leiðbeiningum um förgun eiturefna þegar krabbameinslyfjum er fargað.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1277/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. apríl 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. nóvember 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Belgía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

MYLOTARG 5 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
gemtuzumab ozogamicin

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 5 mg af gemtuzumab ozogamicini.
Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 1 mg/ml af gemtuzumab ozogamicini.

3. HJÁLPAREFNI

Dextran 40, súkrósi, natríumklóríð, natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat, tvínatríumhýdrógenfosfat, vatnsfrítt.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1277/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

MYLOTARG 5 mg stofn fyrir þykkni
gemtuzumab ozogamicin
Til i.v. innrennslis eftir blöndun og þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 mg

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

MYLOTARG 5 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
gemtuzumab ozogamicin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um MYLOTARG og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota MYLOTARG
3. Hvernig nota á MYLOTARG
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á MYLOTARG
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um MYLOTARG og við hverju það er notað

MYLOTARG inniheldur virka efnið gemtuzumab ozogamicin, krabbameinslyf sem búið er til úr einstofna mótefni sem er tengt efni sem ætlað er til að drepa krabbameinsfrumur. Einstofna mótefnið flytur þetta efni í krabbameinsfrumurnar. Einstofna mótefni er prótein sem þekkir tilteknar krabbameinsfrumur.

MYLOTARG er notað til meðferðar á ákveðinni tegund blóðkrabbameins sem nefnist brátt mergfrumuhvítblæði, þar sem beinmergurinn framleiðir óeðlileg hvít blóðkorn. MYLOTARG er ætlað til meðferðar við bráðu mergfrumuhvítblæði hjá sjúklingum 15 ára og eldri þegar aðrar meðferðir hafa ekki verið reyndar. MYLOTARG er ekki ætlað til notkunar hjá sjúklingum með tegund krabbameins sem nefnist brátt formerglingahvítblæði.

2. Áður en byrjað er að nota MYLOTARG

Ekki má nota MYLOTARG:
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir gemtuzumab ozogamicini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur
Þegar þér er gefið þetta lyf í fyrsta sinn og á meðan á meðferðinni stendur skaltu láta lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú:
- **ert með eða hefur verið með lifrarsjúkdóma:** meðan á meðferðinni stendur eða eftir að henni er lokið getur MYLOTARG valdið hugsanlega lífshættulegu ástandi sem nefnist bláæðateppusjúkdómur í lifur, þar sem æðar í lifrinni verða fyrir skemmdum og stíflast með blóðsegum sem getur leitt til vökvasöfnunar, hraðrar þyngdaraukningar, lifrarstækkunar (sem getur verið sársaukafull) og vökvasöfnunar í kviðarholi.
- **finnur fyrir ofnæmisviðbrögðum:** hátóna flautuhljóð við öndun (hvæsandi öndun), erfiðleikum við öndun, mæði eða hósta með eða án slímmyndunar, ofsakláða, kláða, bólgu eða tilfinningu um hita og kuldahroll (merki um innrennslistengd viðbrögð) meðan á innrennsli MYLOTARG stendur eða fljótlega eftir að því lýkur.
- **færð sýkingu:** ert með eða telur þig vera með sýkingu, færð kuldahroll, skjálfta eða hitatilfinningu eða ert með hita. Sumar sýkingar geta verið alvarlegar og lífshættulegar.

- **færð blæðingar:** ert með óvenjulegar blæðingar eða blæðingar úr tannholdi, færð auðveldlega mar eða færð blóðnasir reglulega.
- **færð blóðleysi:** ert með höfuðverk, finnur fyrir þreytu, færð svima eða ef húðin er föl.
- **færð innrennslistengd viðbrögð:** finnur fyrir einkennum eins og svima, minnkuðum þvaglátum, ruglingi, uppköstum, ógleði, bólgu, mæði eða hjartsláttartruflunum meðan á innrennsli MYLOTARG stendur eða fljótlega eftir það (það geta verið merki um hugsanlega lífshættulegan fylgikvilla sem nefnist æxlislýsuheilkenni).

Börn og unglingar
Ekki má nota MYLOTARG handa börnum og unglingum yngri en 15 ára vegna þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá þessum hópi.

Notkun annarra lyfja samhliða MYLOTARG
Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurtalyf.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Konur verða að forðast að verða þungaðar og karlar verða að forðast að geta barn vegna hugsanlegra aukaverkana á barnið. Konur verða að nota tvenns konar öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 7 mánuði eftir síðasta skammt meðferðarinnar. Karlar verða að nota tvenns konar öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt meðferðarinnar. Hafðu strax samband við lækninn ef þú verður þunguð eða maki þinn verður þungaður meðan þetta lyf er notað.

Leitið ráða varðandi varðveislu frjósemi áður en meðferðin hefst.

Ef þú þarft að fá meðferð með MYLOTARG verður þú að hætta brjóstagjöf meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 1 mánuð eftir að henni er lokið. Ráðfærðu þig við lækninn.

Akstur og notkun véla
Ef þú finnur fyrir óvenjulegri þreytu, svima eða ert með höfuðverk (sem eru mjög algengar aukaverkanir MYLOTARG) skaltu ekki aka eða nota vélar.

MYLOTARG inniheldur natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á MYLOTARG

- Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér MYLOTARG með innrennsli í bláæð á 2 klst.
- Læknirinn ákveður rétta skammtinn.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn getur breytt skammtinum, frestað eða hætt meðferðinni með MYLOTARG ef þú færð tilteknar aukaverkanir.
- Læknirinn getur minnkað skammtinn þinn samkvæmt svörun þinni við meðferðinni.
- Læknirinn mun taka blóðsýni meðan á meðferðinni stendur til að fylgjast með hugsanlegum aukaverkunum og svörun við meðferðinni.
- Áður en þú færð MYLOTARG verða þér gefin lyf til að hjálpa við að draga úr innrennslistengdum viðbrögðum eins og hita og kuldahrolli meðan á innrennsli MYLOTARG stendur eða fljótlega eftir að því lýkur.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og geta komið fram meðan á meðferð með MYLOTARG stendur eða eftir að henni lýkur. Hafðu tafarlaust samband við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn ef einhverjar af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum koma fram (sjá einnig kafla 2 „Áður en byrjað er að nota MYLOTARG“):

- **Lifrarsjúkdómar**
  Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú þyngist hratt, finnur fyrir verk ofan til í hægri hluta kviðarhols eða ert með vökvasöfnun í kviðarholi sem veldur því að kviður þenst út. Læknirinn getur tekið blóðsýni og fengið óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á þeim, sem geta verið merki um hugsanlega lífshættulegt ástand sem nefnist bláæðateppusjúkdómur í lifur .

- **Blæðingar (merki um lítinn fjölda blóðfrumna sem nefnast blóðflögur)**
  Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú færð marbletti auðveldlega eða blóðnasir reglulega eða ert með svartar tjörukenndar hægðir, hóstar blóði eða blóðugum hráka, finnur fyrir sundli, fellur í yfirlið eða finnur fyrir ringlun.

- **Sýkingar (merki um lítinn fjölda hvítra blóðfrumna sem nefnast daufkyrningar)**
  Sumar sýkingar geta verið alvarlegar og geta verið af völdum veira, baktería eða annarra orsaka sem geta verið lífshættulegar.

- **Fylgikvilli sem nefnist æxlislýsuheilkenni**
  Láttu lækninn vita tafarlaust ef vart verður við einkenni eins og svima, minnkuð þvaglát, rugling, uppköst, ógleði, bólgu, mæði eða hjartsláttartruflanir.

- **Innrennslistengd viðbrögð**
  Þessi tegund lyfja (einstofna mótefni) getur valdið innrennslistengdum viðbrögðum svo sem útbrotum, mæði, öndunarerfiðleikum, þrengslum fyrir brjósti, kuldahrolli eða hita eða bakverkjum.

Meðal aukaverkana eru:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- Sýkingar (þ.m.t. alvarlegar sýkingar)
- Minnkaður fjöldi blóðflagna (frumur sem hjálpa blóðinu að storkna)
- Minnkaður fjöldi hvítra blóðkorna sem getur valdið almennu þróttleysi og tilhneigingu til að fá sýkingar
- Minnkaður fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi) sem getur valdið þreytu og mæði
- Hár blóðsykur
- Minnkuð matarlyst
- Höfuðverkur
- Hraður hjartsláttur
- Blæðing
- Lágur blóðþrýstingur
- Hár blóðþrýstingur
- Mæði
- Uppköst
- Niðurgangur
- Kviðverkur
- Ógleði
- Bólga í munni
- Hægðatregða

- Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum (sem geta gefið vísbendingu um lifrarskemmdir)
- Útbrot á húð
- Hiti
- Bjúgur (of mikill vökvi í vefjum, sem veldur bólgu í höndum og fótum)
- Þreyta
- Kuldahrollur
- Breytingar á gildum mismunandi ensíma í blóðinu (sem geta komið fram í blóðsýnum)
- Lengdur storknunartími blóðs (sem getur valdið langvarandi blæðingum)
- Mikið magn þvagsýru í blóði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Merki um innrennslistengd viðbrögð, svo sem útbrot, mæði, öndunarerfiðleikar, þrengsli fyrir brjósti, kuldahrollur eða hiti eða bakverkur meðan á innrennsli MYLOTARG stendur eða fljótlega eftir að því lýkur
- Merki um lifrarstækkun (hepatomegaly), svo sem stækkaður kviður
- Óeðlileg lifrarstarfsemi
- Of mikil vökvasöfnun í kviðarholi/maga
- Meltingartruflanir
- Bólga í vélinda
- Bláæðateppusjúkdómur í lifur (VOD), einkenni eru m.a. merki um lifrarstækkun, verkur ofarlega hægra megin í kviðarholi, gulur litur á húð eða í augnhvítum, vökvasöfnun í kviðarholi, þyngdaraukning, óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum.
- Gulur litur á húð eða í augnhvítum vegna lifrar- eða blóðkvilla (gula)
- Roði í húð
- Kláði í húð
- Líffærabilun

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
- Lifrarbilun
- Budd-Chiari heilkenni, einkenni eru m.a. verkur ofarlega hægra megin í kviðarholi, óvenju stór lifur, og/eða vökvasöfnun í kviðarholi tengt blóðsegum í lifur. Einkenni geta líka verið meðal annars ógleði og/eða uppköst.

Tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að meta tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):
- Millivefslungnabólga (bólga í lungum sem veldur hósta og öndunarerfiðleikum)
- Bólga í þörmum sem tengist litlum fjölda hvítra blóðkorna
- Bólga í þvagblöðru sem leiðir til blæðingar frá blöðrunni

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á MYLOTARG

Heilbrigðisstarfsfólk mun geyma MYLOTARG á sjúkrahúsinu eða læknastofunni.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða hettuglassins og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Óopnað hettuglas: Geymið í kæli (2°C–8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

Blönduð og þynnt lausn: Verja skal blandaðar og þynntar MYLOTARG lausnir gegn ljósi. Nota skal lausnirnar strax. Ekki má frysta blandaða eða þynnta lausn.

Ef lausnin er ekki notuð strax:

- Eftir blöndun má geyma upprunalega hettuglasið í allt að 16 klst. í kæli (2°C – 8°C) eða í allt að 3 klst. við stofuhita (lægri hita en 30°C).

- Geyma má þynntu lausnina í allt að 18 klst. í kæli (2°C – 8°C) og í allt að 6 klst. við stofuhita (lægri hita en 30°C). Tíminn sem hettuglasið má vera við stofuhita (lægri hita en 30°C) felur einnig í sér þann tíma sem það tekur að undirbúa þynntu lausnina, láta hana ná stofuhita, ef þarf, og gefa sjúklingi lyfið. Hámarkstíminn frá því að þynnta lausnin er undirbúin þar til gjöf lyfsins er lokið má ekki vera meiri en 24 klst.

Ekki má nota lyfið ef vart verður við agnir eða litabreytingar fyrir lyfjagjöf.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá lækninum um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

MYLOTARG inniheldur

- Virka innihaldsefnið er gemtuzumab ozogamicin.
- Eitt hettuglas inniheldur 5 mg af gemtuzumab ozogamicini.
- Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 1 mg af gemtuzumab ozogamicini.
- Önnur innihaldsefni eru dextran 40, súkrósi, natríumklóríð, natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat, tvínatríumhýdrógenfosfat, vatnsfrítt. Sjá kafla 2, „MYLOTARG inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti MYLOTARG og pakkningastærðir

MYLOTARG er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn. Það er fáanlegt sem hvít eða beinhvít kaka eða duft.

Hver askja inniheldur eitt gulbrúnt hettuglas úr gleri með gúmmítappa og herptu innsigli með smelluloki.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 52 51 4000

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu/. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Nota á viðeigandi smitgát við blöndun og þynningu. MYLOTARG er ljósnæmt og þarf að verja það gegn útfjólubláu ljósi við blöndun, þynningu og lyfjagjöf.

Blöndun
- Reiknið út nauðsynlegan skammt af MYLOTARG (mg).
- Fyrir blöndun lyfsins skal láta hettuglasið ná stofuhita (lægri hita en 30°C) í u.þ.b. 5 mínútur. Blandið hvert 5 mg hettuglas með 5 ml af vatni fyrir stungulyf, til að fá einnota 1 mg/ml lausn af gemtuzumab ozogamicini.
- Snúið hettuglasinu varlega í hringi til að flýta fyrir upplausn. Má ekki hrista.
- Skoðið blandaða lausnina með tilliti til agna og litabreytinga. Blandaða lausnin getur innihaldið litlar hvítar eða beinhvítar, ógegnsæjar eða hálfgegnsæjar, formlausar eða trefjalíkar agnir.
- MYLOTARG inniheldur engin bakteríuhemjandi rotvarnarefni.
- Ef ekki er hægt að nota blandaða lausnina strax má geyma hana í upprunalega hettuglasinu í allt að 16 klst. í kæli (2°C - 8°C) eða í allt að 3 klst. við stofuhita (lægri hita en 30°C). Verjið gegn ljósi og látið ekki frjósa.

Þynning
- Reiknið út nauðsynlegt rúmmál af blandaðri lausn sem þarf til að fá viðeigandi skammt samkvæmt líkamsyfirborði sjúklings. Dragið það rúmmál upp úr hettuglasinu með sprautu. MYLOTARG hettuglös innihalda 5 mg af lyfinu en ekkert umframmagn. Þegar lyfið er blandað í 1 mg/ml styrkleika samkvæmt leiðbeiningunum er hægt að ná 4,5 mg úr hettuglasinu (4,5 ml). Verjið gegn ljósi. Fargið ónotaðri blandaðri lausn sem verður eftir í hettuglasinu.
- Blanda á skammta í styrkleika á bilinu 0,075 mg/ml til 0,234 mg/ml samkvæmt eftirfarandi leiðbeiningum:
  - Skammtar sem eru minni en 3,9 mg verður að útbúa með sprautu fyrir lyfjagjöf. Bæta á blandaðri MYLOTARG lausninni í sprautu með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar, þannig að endanlegur styrkleiki verði á bilinu 0,075 mg/ml til 0,234 mg/ml. Verjið gegn ljósi.
  - Skammtar sem eru stærri en 3,9 mg á að þynna í sprautu eða innrennslispoka í viðeigandi rúmmáli af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar þannig að endanlegur styrkleiki verði á bilinu 0,075 mg/ml til 0,234 mg/ml. Verjið gegn ljósi.
- Hvolfið ílátinu með innrennslislausninni varlega til að blanda þynnta lausnina. Hristið ekki.
- Eftir þynningu með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar á að gefa MYLOTARG lausnina tafarlaust með innrennsli. Ef það er ekki gert má geyma þynntu lausnina í allt að 18 klst. í kæli (2°C – 8°C) og í allt að 6 klst. við stofuhita (lægri hita en 30°C). Tíminn sem hettuglasið má vera við stofuhita (lægri hita en 30°C) felur einnig í sér þann tíma sem það tekur

að undirbúa þynntu lausnina, láta hana ná stofuhita, ef þarf, og gefa sjúklingi lyfið. Hámarkstíminn frá því að þynnta lausnin er undirbúin þar til gjöf lyfsins er lokið má ekki vera meiri en 24 klst.Verjið gegn ljósi og látið ekki frjósa.

- Mælt er með því að nota innrennslisílát úr pólývinýlklóríði (PVC) með DEHP, etýlenvinýlasetati (EVA) eða pólýólefíni (pólýprópýleni og/eða pólýetýleni).

Lyfjagjöf

- Sía þarf þynntu lausnina. Nota verður 0,2 míkrón slöngusíu (in-line) úr pólýetersúlfóni (PES), með litla próteinbindingu, fyrir innrennsli MYLOTARG.
- Skammta sem gefnir eru með sprautu verður að gefa um grannar innrennslisslöngur (microbore) með 0,2 míkrón slöngusíu (in-line) úr pólýetersúlfóni (PES), með litla próteinbindingu.
- Meðan á innrennslinu stendur þarf að verja innrennslispokann og sprautur með lyfinu gegn ljósi (þ.m.t. útfjólubláu ljósi) með yfirbreiðslu. Ekki þarf að verja innrennslisslönguna gegn ljósi.
- Gefa á þynnta lausnina með innrennsli á 2 klst. Innrennslinu þarf að vera lokið innan heimilaðra 6 klst. geymslutímamarka þynntu lausnarinnar við stofuhita (lægri hita en 30°C).
- Mælt er með innrennslisslöngum úr PVC (með eða án DEHP), pólýúretani eða pólýetýleni.

Ekki má blanda MYLOTARG saman við eða gefa í sama innrennsli og önnur lyf.

Förgun

- Fylgja verður leiðbeiningum um förgun eiturefna þegar krabbameinslyfjum er fargað.