KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MYLOTARG 5 mg IV İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamada Kullanılacak Konsantre İçin Toz
Steril
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her flakon 5 mg gemtuzumab ozogamisin içerir.

Sulandırma sonrasında (bkz. Bölüm 6.6) konsantre çözelti, 1 mg/mL gemtuzumab ozogamisin içerir.

Gemtuzumab ozogamisin, sitotoksik madde olan N-asetil-gama-kalikeamisine kovalent olarak bağlanan, CD33 hedefli monoklonal antikordan (hP67.6; rekombinant insanlaştırılmış immünoglobulin [Ig] G4, NS0 hücrelerindeki memeli hücre kültüründen üretilen kappa antikor) oluşan bir antikor-ilaç konjugatıdır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	29,2 mg/flakon
Monobazik sodyum fosfat monohidrat	0,5 mg/flakon
Dibazik sodyum fosfat, susuz	3 mg/flakon

Yardımcı maddelerin tam listesi için, bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi için toz (konsantre için toz).

Beyaz ile beyazımsı arası kek veya toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MYLOTARG, daha önce tedavi edilmemiş, *de novo* CD33 pozitif, düşük (akut promyelositik lösemi hariç) ve orta sitogenetik ve moleküler risk grubunda olduğu gösterilmiş, 15 yaş ve üzerinde akut myeloid lösemi (AML) olgularında daunorubisin (DNR) ve sitarabin (AraC) tedavisi ile kombine olarak kullanımda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

MYLOTARG, anti kanser ilaçların kullanımı konusunda deneyim sahibi bir doktorun gözetimi altında ve tam teşekküllü resüsitasyon olanaklarının hazır bulunduğu bir ortamda uygulanmalıdır.

MYLOTARG yalnızca, yoğun indüksiyon kemoterapisi alması uygun hastalarda kullanılmalıdır.

İnfüzyonla ilişkili semptomların düzeltilmesine yardımcı olmak için, doz uygulanmadan 1 saat önce, bir kortikosteroid, antihistamin ve asetaminofenle (veya parasetamol) ön ilaç uygulaması önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Tümör lizisiyle ilişkili hiperürisemi gelişmesini önlemeye yardımcı olmak için, hidrasyon, antihiperürisemik veya hiperüriseminin tedavisine yönelik diğer maddelerin uygulanması gibi uygun önlemler alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İndüksiyon

Önerilen MYLOTARG dozu, 1. gün ila 3. günde 30 dakika boyunca infüzyon yapılan DNR 60 mg/m^2/gün ve 1. günden 7. güne kadar sürekli infüzyonla AraC 200 mg/m^2/gün ile kombinasyonlu şekilde, 1, 4 ve 7. günde 2 saatte infüzyonu yapılan 3 mg/m^2/doz (maksimum bir adet 5 mg flakona kadar) şeklindedir.

İkinci bir indüksiyon gerekliyse; MYLOTARG, ikinci indüksiyon tedavisi sırasında uygulanmamalıdır. İkinci indüksiyon siklusu sırasında yalnızca DNR ve AraC şu şekilde önerilen dozda uygulanmalıdır: 1. ve 2. günlerde DNR 35 mg/m^2/gün ve 1. gün ila 3. günde 12 saatte bir AraC 1 g/m^2.

Konsolidasyon

Transfüzyon olmadığında periferik kanda 100×10^9/L'ye kadar trombosit sayısıyla 1×10^9 hücre/L'den fazla mutlak nötrofil sayısı (MNS) ve normoselüler kemik iliğinde % 5'ten az blast olarak tanımlandığı şekilde, indüksiyonun ardından tam remisyon (CR) yaşayan hastalar için, intravenöz AraC (1. gün ila 4. günde 2 saatte infüzyonu yapılarak, 12 saatte 1 g/m^2) ile intravenöz MYLOTARG (1. günde bir adet 5 mg flakonluk maksimum doza kadar 2 saatte infüzyonu yapılan 3 mg/m^2/doz) ile kombinasyonlu olarak, 2 adede kadar intravenöz DNR konsolidasyon kürü (1 gün [ilk kür] veya 2 gün [2. kür] için 60 mg/m^2) önerilir.

Tablo 1. Kemoterapi ile kombine olarak uygulanan MYLOTARG için doz rejimleri

Tedavi kürü	**MYLOTARG**	**Daunorubisin**	**Sitarabin**
İndüksiyon[a]	1, 4 ve 7. günde 3 mg/m^2/doz (maksimum bir adet 5 mg flakona kadar)	1. gün ila 3. günde 60 mg/m^2/gün	1. gün ila 7. günde 200 mg/m^2/gün
İkinci indüksiyon (gerekirse)	MYLOTARG, ikinci indüksiyonda uygulanmamalıdır.	1. gün ila 2. günde 35 mg/m^2/gün	1. gün ila 3. günde 12 saatte bir 1 g/m^2
Konsolidasyon Kürü 1[a,b]	1. günde 3 mg/m^2/doz (maksimum bir adet 5 mg flakona kadar)	1. günde 60 mg/m^2/gün	1. gün ila 4. günde 12 saatte bir 1 g/m^2
Konsolidasyon Kürü 2[a,b]	1. günde 3 mg/m^2/doz (maksimum bir adet 5 mg flakona kadar)	1. gün ila 2. günde 60 mg/m^2/gün	1. gün ila 4. günde 12 saatte bir 1 g/m^2

[a.] Doz değişikliği bilgileri için, bkz. Tablo 3 ve Tablo 4.
[b.] İndüksiyonun ardından tam remisyon (CR) yaşayan hastalar içindir.

Doz ve program değişiklikleri

Hiperlökositoz için program değişiklikleri

Hiperlökositik (lökosit sayısı ≥ 30.000/mm^3) AML'li hastalarda, MYLOTARG uygulanmadan 48 saat önce önce periferik akyuvar (WBC) sayısını düşürmek amacıyla, lökoferez, oral hidroksiüre veya hiroksiüreli ya da hiroksiüresiz AraC ile sitoredüksiyon yapılması önerilir.

Kombinasyon tedavisinde MYLOTARG alan *de novo* hiperlökositik AML'li olup daha önce tedavi edilmemiş hastalarda lökoredüksiyon için, hidroksiüreli veya hidroksiüresiz AraC kullanılıyorsa, aşağıdaki modifiye edilmiş program uygulanmalıdır (Tablo 2):

Tablo 2. Hiperlökositozun sitarabinle tedavisi için program değişikliği

Tedavi kürü	**MYLOTARG**	**Daunorubisin**	**Sitarabin**	**Hidroksiüre**
İndüksiyon[a]	3, 6 ve 9. günde 3 mg/m^2/doz (maksimum bir adet 5 mg flakona kadar)	3. gün ila 5. günde 60 mg/m^2/gün	1. gün ila 7. günde 200 mg/m^2/gün	1.gün (standart tıbbi uygulamaya göre)

Konsolidasyon kürüne ilişkin doz tavsiyeleri için, bkz. Tablo 1.
[a.] Doz değişikliği hakkında daha fazla bilgi için, bkz. Tablo 3 ve Tablo 4.

Advers ilaç reaksiyonları için doz değişikliği

Bireysel güvenlilik ve tolere edilebilirliğe göre MYLOTARG'da doz değişikliği yapılması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4). Bazı advers ilaç reaksiyonlarının yönetimi, MYLOTARG dozuna ara verilmesini ya da dozun kalıcı olarak durdurulmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Tablo 3 ve Tablo 4'te sırasıyla hematolojik olan ve hematolojik olmayan toksisiteler için doz değişikliği kılavuzları gösterilmektedir.

Tablo 3. Hematolojik toksisiteler için doz değişiklikleri

Hematolojik toksisiteler	**Doz değişiklikleri**
Kalıcı trombositopeni (Konsolidasyon kürünün planlanan başlangıç tarihinde trombositler < 100.000/mm^3)	• Konsolidasyon kürünün başlatılması ertelenmelidir. • Konsolidasyon kürünün planlanan başlangıç tarihinden sonra trombosit sayısı 14 gün içinde ≥ 100.000/mm^3 değerine düzelirse: Konsolidasyon tedavisi başlatılmalıdır (Tablo 1'de açıklandığı gibi). • Konsolidasyon kürünün planlanan başlangıç tarihinden sonra trombosit sayısı 14 gün içinde < 100.000/mm^3 ve ≥ 50.000/mm^3 değerine düzelirse: MYLOTARG yeniden

	uygulanmamalıdır ve konsolidasyon tedavisi yalnızca DNR ve AraC'den oluşmalıdır. • Trombosit sayısındaki düzelme 14 günden fazla süre boyunca < 50.000/mm^3 değerinde kalırsa, konsolidasyon tedavisi yeniden değerlendirilmeli ve hastaların durumunu yeniden değerlendirmek için bir KİA yapılmalıdır.
Kalıcı nötropeni	• Nötrofil sayısı, konsolidasyon siklusunun planlanan başlangıç tarihinden sonra 14 gün içinde (önceki siklusun ardından olan hematolojik düzelmeden 14 gün sonra) 500/mm^3 değerinin üzerine çıkacak şekilde düzelmezse, MYLOTARG kesilmelidir (konsolidasyon sikluslarında MYLOTARG uygulanmamalıdır).

Kısaltmalar: AML=Akut miyeloid lösemi; AraC=Sitarabin; KİA=Kemik iliği aspirasyonu, DNR=Daunorubisin.

Tablo 4. Hematolojik olmayan toksisiteler için doz değişiklikleri

Hematolojik olmayan toksisiteler	**Doz değişiklikleri**
VOD/SOS	MYLOTARG tedavisi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Toplam bilirubin > 2 × ULN ve AST ve/veya ALT > 2,5 × ULN	Her dozdan önce toplam bilirubin ≤ 2 × ULN değerine ve AST ile ALT ≤ 2,5 × ULN değerine düzelene kadar MYLOTARG ertelenmelidir. Sıralı infüzyonlar arasında 2 günden fazla erteleme olursa, planlanan dozun atlanması düşünülmelidir.
İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar	İnfüzyon durdurulmalı ve semptomların şiddetine göre uygun tıbbi yönetim uygulanmalıdır. Hastalar, belirtiler ve semptomlar tamamen geçinceye kadar izlenmelidir ve infüzyon devam ettirilebilir. Şiddetli ya da yaşamı tehdit edici infüzyon reaksiyonları için, tedavinin kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Diğer şiddetli veya yaşamı tehdit eden, hematolojik olmayan toksisiteler	Hafiften fazla olmayan bir şiddette düzelme sağlanana kadar MYLOTARG ile yapılan tedavi ertelenmelidir. Sıralı infüzyonlar arasında 2 günden fazla erteleme olursa, planlanan dozun atlanması düşünülmelidir.

Kısaltmalar: ALT=Alanin aminotransferaz; AST=Aspartat aminotransferaz; SOS=Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, ULN=Normalin üst sınırı; VOD=Venooklüzif hastalık.

Uygulama şekli:
MYLOTARG intravenöz kullanım içindir ve uygulanmadan önce sulandırılmalı ve seyreltilmelidir (bkz. Bölüm 6.6). 1 mg/mL konsantrasyona sulandırıldığında, flakonun ekstrakte edilebilir içeriği 4,5 mg'dir (4,5 mL). Sulandırılmış ve seyreltilmiş çözelti, nabız, tansiyon ve vücut sıcaklığı da dahil olmak üzere yakından klinik izleme yapılarak, 2 saatlik sürede infüzyonla intravenöz yoldan uygulanmalıdır. MYLOTARG, intravenöz puşe veya bolus olarak uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

Uygulama öncesi tıbbi ürününün sulandırılması ve seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:
Toplam bilirubin ≤ 2 × normalin üst sınırı (ULN) ve aspartat aminotransferaz (AST)/alanin aminotransferaz (ALT) ≤ 2,5 × ULN ile tanımlanan karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda başlangıç dozunda herhangi bir ayarlama yapılması gerekmez. Her dozdan önce toplam bilirubin ≤ 2 × ULN

değerine ve AST ile ALT ≤ 2,5 × ULN değerine düzelene kadar MYLOTARG ertelenmelidir (bkz. Tablo 4, Bölüm 4.4 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:
Hafif ila orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. MYLOTARG şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. MYLOTARG için böbrek klirensi söz konusu değildir, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetik bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
15 yaşın altındaki hastalarda MYLOTARG'ın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Mevcut veriler, Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de açıklanmaktadır ancak pozoloji için tavsiye verilememektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı bulunan kimselerde kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik
Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Hepatik venooklüzif hastalık/sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (VOD/SOS) dahil olmak üzere hepatotoksisite

MYLOTARG ile tedavi edilen hastalarda, yaşamı tehdit edici ve bazen ölümcül hepatik yetmezlik ve VOD/SOS'yi içeren hepatotoksisite rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Potansiyel risk faktörlerinin analizine göre, monoterapi olarak, hematopoetik kök hücre naklinden (HKHN) önce veya sonra MYLOTARG alan yetişkin hastaların ve orta ya da şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastaların, VOD geliştirme riski yüksektir (bkz. Bölüm 4.8).

VOD/SOS riski nedeniyle, VOD/SOS semptomları ve belirtileri yakından izlenmelidir; bunlar, her MYLOTARG dozundan önce yakından izlenmesi gereken ALT, AST, toplam bilirubin ve alkalen fosfatazdaki artışlar ile hepatomegali (ağrılı olabilir), hızlı kilo artışı ve assiti içerebilir. Yalnızca toplam bilirubinin izlenmesi, VOD/SOS riski bulunan tüm hastaların tanımlanmasına yardımcı olmayabilir. Anormal karaciğer testleri görülen hastalar için, karaciğer testlerinin ve hepatotoksisiteye ilişkin klinik belirtilerin ve semptomların daha sık izlenmesi önerilir. HKHN'ye geçen hastalar için, HKHN sonrası dönemde, uygun olduğu şekilde karaciğer testlerinin yakından takip edilmesi önerilir. VOD ve HKHN süresi arasında, daha yüksek MYLOTARG monoterapi dozları bakımından kesin ilişki saptanmamıştır, ancak ALFA-0701 çalışmasında, son MYLOTARG dozu ve HKHN arasında 2 aylık bir süre olması önerilmiştir.

Hepatik toksisite belirtilerinin veya semptomlarının yönetiminde, MYLOTARG dozuna ara verilmesi veya durdurulması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2). VOD/SOS yaşayan hastalarda MYLOTARG uygulaması kesilmelidir ve hastalar, standart tıbbi uygulamaya göre tedavi edilmelidir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (anaflaksi dahil)

Klinik çalışmalarda, anaflaksi de dahil olmak üzere, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Pazarlama sonrası deneyimde, ölümcül infüzyon reaksiyonları rapor edilmiştir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların belirtileri ve semptomları, ateş ve ürperme ile daha az sıklıkta uygulamanın ardından ilk 24 saatte gerçekleşebilecek hipotansiyon, taşikardi ve solunum semptomlarını içerebilir. MYLOTARG infüzyonu, nabız, tansiyon ve vücut sıcaklığı da dahil olmak üzere yakından klinik izleme yapılarak gerçekleştirilmelidir. MYLOTARG dozu uygulanmadan 1 saat önce, kortikosteroid, antihistamin ve asetaminofen (veya parasetamol) ile ön ilaç uygulaması önerilir (bkz. Bölüm 4.2). Özellikle dispne, bronkospazm veya klinik açıdan anlamlı hipotansiyon olmak üzere, şiddetli reaksiyonları olan hastalarda infüzyona hemen ara verilmelidir. Hastalar, belirtiler ve semptomlar tamamen ortadan kalkıncaya kadar izlenmelidir. Şiddetli solunum semptomları veya klinik açıdan anlamlı hipotansiyonu içerecek şekilde, anaflaksi belirtileri veya semptomları gelişen hastalar için, tedavinin durdurulması ciddi bir şekilde göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Miyelosüpresyon

Klinik çalışmalarda, bazıları yaşamı tehdit eden veya ölümcül olan nötropeni, trombositopeni, anemi, lökopeni, febril nötropeni, lenfopeni ve pansitopeni bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Nötropeni ve trombositopeniyle ilişkili komplikasyonlar, sırasıyla enfeksiyonlar ve kanama/hemarojik reaksiyonları içerebilir. Bazıları yaşamı tehdit eden veya ölümcül olan enfeksiyonlar ve kanama/hemarojik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Her MYLOTARG dozundan önce, tam kan sayımları izlenmelidir. Tedavi esnasında, hastalar enfeksiyon, kanama/hemoraji veya diğer miyelosüpresyon etkilerinin belirtileri ve semptomları bakımından izlenmelidir. Tedavi esnasında ve sonrasında rutin klinik ve laboratuvar tarama testleri yapılması belirtilir.

Şiddetli enfeksiyon, kanama/hemoraji veya şiddetli nötropeni veya kalıcı trombositopeniyi içeren diğer miyelosüpresyon etkileri olan hastaların tedavisinde, MYLOTARG dozunun ertelenmesi ya da kalıcı durdurulması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Tümör lizis sendromu (TLS)

Klinik çalışmalarda TLS rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Pazarlama sonrası deneyimde, akut böbrek yetmezliği komplikasyonuna yol açan ölümcül TLS raporları bildirilmiştir. Hiperlökositik AML'li hastalarda, TLS indükleme riskini azaltmak amacıyla, MYLOTARG uygulanmadan önce periferik WBC sayısını 30.000/mm^3 değerine düşürmek için, hidroksiüre ya da lökoferezle lökoredüksiyon yapılması göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Hastalar, TLS belirtilerine ve semptomlarına karşı izlenmeli ve standart tıbbi uygulamaya göre tedavi edilmelidir. Tümör lizisiyle ilişkili hiperürisemi gelişmesini önlemeye yardımcı olmak için, hidrasyon, antihiperürisemik (ör. allopurinol) veya hiperüriseminin tedavisine yönelik diğer maddelerin (ör. rasburikaz) uygulanması gibi uygun önlemler alınmalıdır.

Advers risk sitogenetikleriyle AML

İyi ve orta riskli sitogenetikleri olan AML hastalarında MYLOTARG'ın etkililiği ortaya konmuş, advers sitogenetikli hastalarda etkinin boyutuna ilişkin bir belirsizlik söz konusu olmuştur (bkz. Bölüm 5.1). Yeni tanı *de novo* AML'li hastalarda daunorubisinle ve sitarabinle kombinasyonlu olarak MYLOTARG ile tedavide, sitogenetik testi sonuçları alındığında, MYLOTARG ile tedaviye devam edilmenin hastaya sağladığı potansiyel faydanın risklere göre daha fazla olup olmadığı değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1)

Doğum kontrolü

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara veya çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların partnerlerine, MYLOTARG ile tedavi esnasında ve son dozdan sonraki en az 7 aylık (kadınlarda) veya 4 aylık (erkeklerde) dönem boyunca 2 etkin doğum kontrol yöntemi kullanmaları konusunda tavsiye verilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

Bu tıbbi ürün ayrıca sodyum içeren çözeltilerle uygulama için hazırlanabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 6.6) ve bu, hastaya uygulanacak tüm kaynaklardan elde edilen toplam sodyum ile ilişkili olarak düşünülmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MYLOTARG ile klinik ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır. *İn vitro* çalışmalardan elde edilen veriler için, bkz. Bölüm 5.2.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, MYLOTARG kullanırken gebe kalmamaya dikkat etmeleri tavsiye edilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara veya çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların partnerlerine, MYLOTARG ile tedavi sırasında ve son dozdan sonraki en az 7 aylık (kadınlarda) veya 4 aylık (erkeklerde) dönem boyunca 2 etkin doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda gemtuzumab ozogamisin kullanımıyla ilgili olarak elde edilmiş veri yoktur ya da sınırlı sayıda veri vardır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

MYLOTARG'ın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

MYLOTARG, annenin elde edeceği potansiyel faydanın, fetüsün maruz kalabileceği riskten daha yüksek olduğu durumlar haricinde gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Gebe kadınlar ya da gemtuzumab ozogamisin kullanımı sırasında gebe kalan hastalar ya da gebe kadınların tedavi gören erkek partnerleri, fetüs üzerindeki bu olası tehlike konusunda uyarılmalıdır.

Laktasyon dönemi
İnsan sütünde gemtuzumab ozogamisin veya metabolitlerinin varlığı, emzirilen çocuktaki etkiler veya süt üretimindeki etkilerle ilgili veri yoktur. Anne sütü ile beslenen çocuklarda advers ilaç reaksiyonu potansiyeli bulunduğu için kadınlar MYLOTARG tedavisi sırasında ve son dozdan en az 1 ay sonrasına kadar emzirmemelidir (bkz. Bölüm 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
Hastalarda fertilite ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Klinik dışı bulgulara dayalı olarak, erkek ve kadın fertilitesi, gemtuzumab ozogamisin tedavisi ile zarar görebilir (bkz. Bölüm 5.3). Erkekler ve kadınlar, tedavi öncesinde fertilitenin korunması ile ilgili tavsiye almalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MYLOTARG'ın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi orta düzeydedir. Hastalara, MYLOTARG ile tedavi sırasında yorgunluk, baş dönmesi ve baş ağrısı görülebileceği bilgisi verilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, araba veya makine kullanılırken dikkatli olunması gerekir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

MYLOTARG'ın genel güvenlilik profili, ALFA-0701 kombinasyonlu tedavi çalışması, monoterapi çalışmaları ve pazarlama sonrası deneyimde, akut miyeloid lösemili hastalardan elde edilen verileri temel almaktadır. Kombinasyonlu tedavi çalışmasında, MYLOTARG'ın güvenlilik profilinin anlaşılması için en önemli kabul edilen ve seçilmiş tedavi gerektiren yan etkilerden (TEAE'ler) oluşan güvenlilik verileri, tüm hemoraji derecelerini, tüm VOD derecelerini ve şiddetli enfeksiyonları içermiştir. Tüm bu TEAE'lerin, advers ilaç reaksiyonları olduğu belirlenmiştir. Toplanan verilerin sınırlı olması nedeniyle, kombinasyon tedavisi çalışmasından elde edilen laboratuvar verileri Tablo 5'e dahil edilmiştir. Fraksiyone olmayan rejimin kullanıldığı monoterapi çalışmaları (201/202/203 çalışmaları)ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers ilaç reaksiyonları hakkındaki bilgiler Tablo 6'da sunulmaktadır ve advers ilaç reaksiyonlarının tam karakterizasyonunun sağlanması amacıyla fraksiyone rejimin kullanıldığı B1761031 monoterapi çalışması aşağıdaki bölümde sunulmuştur.

ALFA-0701 kombinasyonlu tedavi çalışmasında, klinik açıdan anlamlı ciddi advers ilaç reaksiyonlar VOD/SOS dahil hepatotoksisite (% 3,8), hemoraji (% 9,9), şiddetli enfeksiyon (% 41,2) ve tümör lizis sendromudur (% 1,5). Monoterapi çalışmalarında (201/202/203 çalışmaları), klinik açıdan anlamlı ciddi advers ilaç reaksiyonları, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (% 2,5), trombositopeni (% 21,7) ve nötropenidir (% 34,3). Monoterapi çalışması B1761031'de, klinik açıdan anlamlı ciddi advers ilaç reaksiyonları, enfeksiyon (%30), febril nötropeni (%22), pireksi (%6), hemoraji (%4), trombositopeni (%4), anemi (%2), ve taşikardidir (%2).
Kombinasyonlu tedavi çalışmasında en yaygın advers ilaç reaksiyonlar (> %30) hemoraji ve enfeksiyon olmuştur. Monoterapi çalışmalarında (201/202/203 çalışmaları), en yaygın advers ilaç reaksiyonları (> %30) pireksi, mide bulantısı, enfeksiyon, ürperme, hemoraji, kusma, trombositopeni, yorgunluk, baş ağrısı, stomatit, ishal, karın ağrısı ve nötropenidir. Monoterapi çalışması B1761031'de en sık görülen advers ilaç reaksiyonları (> %30), enfeksiyon (%50), febril nötropeni (%40) ve hemorajidir (%32).
Kombinasyonlu tedavi çalışmasında tedavinin kalıcı olarak kesilmesine yol açan en sık görülen (≥% 1) advers ilaç reaksiyonları, trombositopeni, VOD, hemoraji ve enfeksiyondur. Monoterapi çalışmalarında (201/202/203 çalışmaları) tedavinin kalıcı olarak kesilmesine yol açan en sık görülen (≥% 1) advers ilaç reaksiyonları, enfeksiyon, hemoraji, çoklu organ yetmezliği ve VOD'dir.

Monoterapi çalışması B1761031'de kalıcı olarak tedavinin kesilmesine yol açan advers ilaç reaksiyonları, enfeksiyon ve pireksidir.

İstenmeyen etkiler MedDRA sistemi organ sınıflandırması baz alınarak aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralaması ile sunulmaktadır.

Tablo 5. Kombinasyonlu tedavi çalışmasında (ALFA-0701) MYLOTARG alan hastalarda seçilen advers ilaç reaksiyonlar**

Sistem organ sınıfı ***Sıklık*** **Tercih edilen terim**	**MYLOTARG + daunorubisin + sitarabin (N=131)**		**daunorubisin + sitarabin (N=137)**	
	Tüm dereceler %	**Derece 3/4 %**	**Tüm dereceler %**	**Derece 3/4 %**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar				
Çok yaygın				
Enfeksyion[*a]	77,9	76,3	77,4	74,4
Vasküler hastalıklar				
Çok yaygın				
Hemoraji[*b]	90,1	20,6	78,1	8,8
Hepato-biliyer hastalıklar				
Yaygın				
Venooklüzif karaciğer hastalığı [*c]	4,6	2,3	1,5	1,5
Araştırmalar * **				
Çok yaygın				
Hemoglobin azalması	100	86,2	100	89,7
Trombosit azalması	100	100	100	100
Akyuvar azalması	100	100	99,3	99,3
Lenfosit (mutlak) azalması	98,5	90,7	97,8	89,6
Nötrofil azalması	97,7	96,1	98,5	97
Hiperglisemi	92	19,2	91,1	17,8
Aspartat aminotransferaz (AST) artışı	89,2	14	73,9	9
Protrombin zamanı artışı	84,8	3,3	89,1	0
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı artışı	80	6,4	57,5	5,5
Alkalen fosfataz artışı	79,7	13,3	68,9	5,3
Alanin aminotransferaz (ALT) artışı	78,3	10,9	81,3	15,7
Kan bilirubin artışı	51,6	7,1	50,8	3,8
Hipeürisemi	32,5	2,6	28,5	0

Kısaltmalar: N=hasta sayısı;
*Ölümcül sonuç dahil.
**Yeni tanı konmuş AML'liler üzerinde yapılan bu çalışmada yalnızca seçilen güvenlilik verileri toplanmıştır.
***Sıklık, laboratuvar değerlerini temel alır (derece NCI CTCAE v4.03'e göre).
a. Enfeksiyon; sepsis ve bakteremi (% 53,4), mantar enfeksiyonu (% 15,3), alt solunum yolu enfeksiyonu (% 5,3), bakteriyel enfeksiyon (% 9,2), gastrointestinal enfeksiyon (% 8,4), cilt enfeksiyonu (% 2,3) ve diğer enfeksiyonları (% 28,4) içerir.
b. Hemoraji; merkezi sinir sistemi hemorajisi (% 3,1), üst gastrointestinal hemoraji (% 33,6), alt gastrointestinal hemoraji (% 17,6), subkütan hemoraji (% 60,3), diğer hemoraji (% 64,9) ve epistaksisi (% 62,6) içerir.
c. Venooklüzif karaciğer hastalığı rapor edilen şu terimleri içerir: Venooklüzif hastalık ve venooklüzif karaciğer hastalığı*.

Tablo 6. Monoterapi* çalışmalarında ve pazarlama sonrası MYLOTARG alan hastalarda advers ilaç reaksiyonlar**

Sistem organ sınıfı ***Sıklık*** **Tercih edilen terim**	**Tüm dereceler** **%**	**Derece 3/4** **%**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
Çok yaygın		
Enfeksiyon*[a]	68,2	32,8
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Çok yaygın		
Febril nötropeni	19,1	11,6
Trombositopeni[b]	48,4	48
Nötropeni[c]	30,3	29,2
Anemi[d]	27,1	24,2
Lökopeni[e]	26,7	26,7
Yaygın		
Pansitopeni[f]	5	4,3
Lenfopeni[g]	3,6	3,2
Bağışıklık sistemi hastalıkları		
Yaygın		
İnfüzyonla ilişkili reaksiyon[h]	7,6	3,6
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Çok yaygın		
Hiperglisemi[i]	11,2	6,9
İştah azalması	27,1	6,1
Yaygın		
Tümör lizis sendromu**	2,5	1,8
Sinir sistemi hastalıkları		
Çok yaygın		
Baş ağrısı	38,3	12,3
Kardiyak hastalıkları		
Çok yaygın		
Taşikardi[j]	13	4,3
Vasküler hastalıklar		
Çok yaygın		
Hemoraji *[k]	67,1	23,8
Hipotansiyon[l]	20,2	14,8
Hipertansiyon[m]	17,3	10,5
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		
Çok yaygın		
Dispne[n]	27,4	12,6

Bilinmiyor		
İnterstisyel pnömoni[*]		
Gastrointestinal hastalıklar		
Çok yaygın		
Kusma	60,6	33,6
İshal	33,9	14,8
Karın ağrısı[o]	33,2	7,2
Mide bulantısı	71,1	39,3
Stomatit[p]	36,1	12,3
Kabızlık	25,3	5
Yaygın		
Asit	2,9	0,4
Dispepsi	8,7	1,1
Özofajit	1,8	0,7
Bilinmiyor		
Nötropenik kolit[*]		
Hepato-biliyer hastalıklar		
Çok yaygın		
Transaminaz artışı[q]	24,5	18,8
Hiperbilirubinemi[r]	13	10,5
Yaygın		
Venooklüzif karaciğer hastalığı[*s]	2,9	1,1
Hepatomegali	2,5	0,7
Sarılık	2,2	1,1
Hepatik işlevde anomali[t]	2,5	1,4
Gama-glutamiltransferaz artışı	1,8	0,7
Yaygın olmayan		
Hepatik yetmezlik[*#]	0,4	0,4
Budd-Chiari sendromu[#]	0,4	0,4
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Çok yaygın		
Döküntü[u]	19,9	5,8
Yaygın		
Eritem[v]	9,4	2,2
Prurit	5,4	0,4
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		
Bilinmiyor		
Hemorajik sistit[*]		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin rahatsızlıklar		
Çok yaygın		
Pireksi[w]	82,7	52,3
Ödem[x]	21,3	3,2
Yorgunluk[y]	41,2	11,2
Ürperme	67,9	17,3
Yaygın		
Çoklu organ yetmezliği[*]	2,2	0,7
Araştırmalar		
Çok yaygın		
Kan laktat dehidrojenaz artışı	16,6	7,2
Yaygın		
Kan alkalen fosfat artışı	8,7	6,1

[*]Ölümcül sonuç dahil.
[**]Pazarlama sonrası deneyimdeki ölümcül advers ilaç reaksiyonları dahil.
[***]Relaps AML tedavisinde MYLOTARG (9 mg/m^2). (201/202/203 çalışmaları)
[#]Tekil vakalar.

a. Enfeksiyon; sepsis ve bakteremi (% 25,6), fungal enfeksiyon (% 10,5), alt solunum yolu enfeksiyonu (% 13), üst solunum yolu enfeksiyonu (% 4,3), bakteriyel enfeksiyon (% 3,6), viral enfeksiyon (% 24,2), gastrointestinal enfeksiyon (% 3,3), cilt enfeksiyonu (% 7,9) ve diğer enfeksiyonlar (% 19,5) içerir. Pazarlama sonrasında (sıklık kategorisi bilinmemektedir), pulmoner mikozis ve pnömosistis jirovecii pnömonisini içeren fungal akciğer enfeksiyonları[*]; stenotrophomonas enfeksiyonunu içeren bakteriyel enfeksiyonlar rapor edilmiştir.
b. Trombositopeni, rapor edilen şu terimleri içerir: Trombosit sayısında azalma ve trombositopeni[*].
c. Nötropeni, rapor edilen şu terimleri içerir: Nötropeni, granülositopeni ve nötrofil sayısı azalması.
d. Anemi, rapor edilen şu terimleri içerir: Anemi ve hemoglobin azalması.
e. Lökopeni, rapor edilen şu terimleri içerir: Lökopeni ve akyuvar sayısında azalma.
f. Pansitopeni, rapor edilen şu terimleri içerir: Pansitopeni ve kemik iliği yetersizliği.
g. Lenfopeni, rapor edilen şu terimleri içerir: Lenfopeni ve lenfosit sayısında azalma.
h. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar, rapor edilen şu terimleri içerir: İnfüzyonla ilişkili reaksiyon, ürtiker, hipersensititive, bronkospazm, ilaç hipersensitivitesi ve enjeksiyon bölgesinde ürtiker[#].
i. Hiperglisemi, rapor edilen şu terimleri içerir: Hiperglisemi ve kanda glikoz artışı[#].
j. Taşikardi, rapor edilen şu terimleri içerir: Taşikardi, sinüs taşikardisi, kalp atış hızında artış[#] ve supraventriküler taşikardi[#].
k. Hemoraji; merkezi sinir sistemi hemorajisi (% 5,1), üst gastrointestinal hemoraji (% 21,3), alt gastrointestinal hemoraji (% 15,2), subkütan hemoraji (% 28,5), diğer hemoraji (% 32,9) ve epistaksisi (% 28,5) içerir.
l. Hipotansiyon, rapor edilen şu terimleri içerir: Hipotansiyon ve kan basıncında azalma.
m. Hipertansiyon, rapor edilen şu terimleri içerir: Hipertansiyon ve kan basıncında artış.
n. Dispne, rapor edilen şu terimleri içerir: Dispne ve efor dispnesi.
o. Karın ağrısı, rapor edilen şu terimleri içerir: Karın ağrısı, alt karın ağrısı, üst karın ağrısı, karın rahatsızlığı ve karın hassasiyeti.
p. Stomatit, rapor edilen şu terimleri içerir: Mukozal enflamasyon, orofaringeal ağrı, stomatit, ağız ülserasyonu, oral ağrı, oral mukozal kabarma, aftöz stomatit dil ülserasyonu, glosodini, oral mukozal eritem, glossit[#] ve orofaringeal kabarma[#].
q. Transaminaz artışı, rapor edilen şu terimleri içerir: Transaminaz artışı, hepatoselüler hasar, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı ve karaciğer enzim artışı.
r. Hiperbilirubinemi, rapor edilen şu terimleri içerir: Kan bilirubin artışı ve hiperbilirubinemi.
s. Venooklüzif karaciğer hastalığı, rapor edilen şu terimleri içerir: Venooklüzif hastalık ve venooklüzif karaciğer hastalığı[*#].
t. Karaciğer fonksiyonu anormalliği, rapor edilen şu terimleri içerir: Karaciğer fonksiyon testi anormalliği ve hepatik fonksiyon anomalisi.
u. Döküntü, rapor edilen şu terimleri içerir: Döküntü, dermatit[#], alerjik dermatit[#], büllöz dermatit, temas dermatiti, eksfoliyatif dermatit[#], ilaç erüpsiyonu, alerjik prurit[#] ve eritematöz döküntü[#], maküler döküntü[#], makülo papüler döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü, veziküler döküntü[#].
v. Eritem, rapor edilen şu terimleri içerir: Kateter bölgesinde eritem, eritem ve infüzyon bölgesinde eritem[#].
w. Pireksi, rapor edilen şu terimleri içerir: Pireksi, vücut sıcaklığında artış yükselmesi ve hipertermi.
x. Ödem, rapor edilen şu terimleri içerir: Ödem, yüz ödemi, periferik ödem, yüzde şişme, genel ödem ve periorbital ödem.
y. Yorgunluk, rapor edilen şu terimleri içerir: Yorgunluk, asteni, letarji ve malez.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Hepatik VOD/SOS dahil hepatotoksisite

Kombinasyonlu tedavi çalışmasında, VOD ve karaciğer laboratuvar anormallikleri hakkında veriler toplanmıştır. Hepatotoksisite advers reaksiyonlarının ilave karakterizasyonu monoterapi çalışmalarından sağlanmıştır.

Kombinasyonlu tedavi çalışmasında (N=131) 6 (% 4,6) hastada tedavi sırasında veya sonrasında VOD rapor edilmiştir, bu reaksiyonların 2'si (% 1,5) ölümcül olmuştur. Bu VOD reaksiyonlarının beşi (% 3,8), herhangi bir gemtuzumab ozogamisin dozundan sonra 28 gün içinde gerçekleşmiştir. Bir VOD olgusu, son gemtuzumab ozogamisin dozundan 28 günden fazla süre sonra gerçekleşmiş, bu olguların 1'i, bir HKHN hazırlama rejimine başlandıktan birkaç gün sonra meydana gelmiştir. Son gemtuzumab ozogamisin dozundan, VOD başlangıcına kadar olan medyan süre 9 gün olmuştur (aralık: 2-298 gün). VOD, kombinasyonlu tedavi çalışmasının kontrol kolunda kemoterapi sonrasında AML relapsının ardından bir takip tedavisi olarak MYLOTARG alan 2 hastada da rapor edilmiştir. Bu hastaların ikisi de, son gemtuzumab ozogamisin dozundan 28 günden uzun süre sonrasında VOD deneyimlemiştir. Bu hastaların biri, müteakip HKHN'den 25 gün sonra VOD yaşamıştır.

Monoterapi çalışması B1761031'de hiçbir hasta için VOD bildirilmemiştir. Ancak, 1 (%2) hastada VOD ile uyumlu semptomlar (asit ve hiperbilirubinemi) ile ölümcül kapiller kaçış sendromu görülmüştür. Derece 3 hepatotoksisite olguları arasında gama-glutamiltransferaz artışı (%4), alanin aminotransferaz artışı (%2), aspartat aminotransferaz artışı (%2), hipoalbüminemi (%2) ve transaminazlarda artış (%2) yer almıştır. Hiçbir hastada Derece 4 veya Derece 5 hepatotoksisite görülmemiştir.

Potansiyel risk faktörlerinin bir analizine göre, monoterapi olarak fraksiyone olmayan MYLOTARG alan yetişkin hastalar arasında, gemtuzumab ozogamisine maruz kalmadan önce bir HKHN alan hastalarda VOD gelişme olasılığı, gemtuzumab ozogamisinle tedaviden önce HKHN almamış olan hastalara göre 2,6 kat fazla olmuştur (% 95 güven aralığı [GA]: 1,448-4,769); gemtuzumab ozogamisinle tedavinin ardından bir HKHN alan hastalarda VOD gelişme olasılığı, gemtuzumab ozogamisinle tedavinin ardından HKHN almayan hastalara göre 2,9 kat fazla olmuştur (% 95 GA: 1,502-5,636) ve başlangıçta orta seviye/şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda VOD gelişme olasılığı, başlangıçta orta seviye/şiddetli karaciğer yetmezliği olmayan hastalara göre 8,7 kat fazla olmuştur (% 95 GA: 1,879-39,862).

Hastalar, Bölüm 4.4'te önerildiği gibi hepatotoksisite için izlenmelidir. Hepatik toksisite belirtilerinin veya semptomlarının yönetiminde, MYLOTARG dozuna ara verilmesi veya dozun kesilmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Miyelosüpresyon

Daha önce tedavi edilmemiş *de novo* AML'li olan ve kemoterapiyle birlikte fraksiyone gemtuzumab ozogamisin dozlarıyla tedavi edilen hastalar üzerinde yapılan kombinasyonlu tedavi çalışmasında, lökosit, nötrofil ve trombositlerdeki 3/4. derece azalmalar sırasıyla 131 (% 100), 124 (% 96,1) ve 131 (% 100) hastada gözlenmiştir.

İndüksiyon fazında, trombosit sayılarında 50.000/mm^3 ve 100.000/mm^3 değerlerine kadar düzelme sırasıyla 109 (% 83,2) ve 99 (% 75,6) hastada görülmüştür. 50.000/mm^3 ve 100.000/mm^3 değerlerine kadarki trombosit sayılarındaki düzelmesi için medyan süreler sırasıyla 34 ve 35 gün olmuştur. Birinci konsolidasyon fazında, 50.000/mm^3 ve 100.000/mm^3 trombosit sayılarına düzelme sırasıyla 92 (% 94,8) ve 71 (% 73,2) hastada görülmüştür. Bu düzelmelerin medyan süreleri 50.000/mm^3 ve 100.000/mm^3 trombosit değerleri için sırasıyla 32 ve 35 gün olmuştur. İkinci konsolidasyon fazında, 50.000/mm^3 ve 100.000/mm^3 trombosit sayılarına düzelme sırasıyla 80 (% 97,6) ve 70 (% 85,4) hastada görülmüştür. Bu düzelmelerin medyan süreleri 50.000/mm^3 ve 100.000/mm^3 trombosit değerleri için sırasıyla 36,5 ve 43 gün olmuştur.

Yanıt veren hastalar için tedaviye başlandıktan sonra trombosit sayıları 45 gün boyunca <50.000/mm^3 değerinde kalan trombositopeni (CR ve tamamlanmamış trombosit düzelmesi [CRp]), 22 (% 20,4) hastada meydana gelmiştir. Kalıcı trombositopenisi olan hasta sayısı tedavi fazları arasında benzer olmuştur (indüksiyon fazında 8 [% 7,4] hasta, birinci konsolidasyon fazında 8 [% 8,5] hasta ve ikinci konsolidasyon fazında 10 [% 13,2] hasta).

İndüksiyon fazında, 500/mm^3 ve 1.000/mm^3 MNS değerlerine kadar nötrofil toparlanması sırasıyla 121 (% 92,4) ve 118 (% 90,1) hastada görülmüştür. 500/mm^3 ve 1.000/mm^3 MNS değerlerine kadar nötrofil toparlanması için medyan süre 25 gün olarak belirlenmiştir. Tedavinin birinci konsolidasyon fazında, 94 (% 96,9) hastanın nötrofil sayılarındaki toparlanma 500/mm^3 ve 91 (% 94) hastanın nötrofil sayılarındaki toparlanma 1000/mm^3 olarak belirlenmiştir. 500/mm^3 ve 1000/mm^3 MNS değerlerine kadar nötrofil toparlanması için medyan süreler sırasıyla 21 ve 25 gün olarak belirlenmiştir. Tedavinin ikinci konsolidasyon fazında, 80 (% 97,6) hastanın nötrofil sayılarındaki toparlanma 500/mm^3 ve 79 (% 96,3) hastanın nötrofil sayılarındaki toparlanma 1.000/mm^3 olarak belirlenmiştir. 500/mm^3 ve 1.000/mm^3 MNS değerlerine kadar nötrofil toparlanması için medyan süreler sırasıyla 22 ve 27 gün olarak belirlenmiştir.

Kombinasyonlu tedavi çalışmasında, *de novo* AML'li olan ve kemoterapiyle kombine fraksiyone gemtuzumab ozogamisin dozlarıyla tedavi edilen hastaların (N=131) 102'si (% 77,9), tüm tedaviyle ilişkili şiddetli (derece ≥3) enfeksiyonlar deneyimlemiştir. Septik şok nedeniyle tedaviye bağlı ölüm 1 (% 0,8) hastada rapor edilmiştir. Ölümcül şiddetli enfeksiyon, MYLOTARG kolundaki 2 (% 1,53) hastada ve kontrol kolundaki 4 (% 2,92) hastada rapor edilmiştir.

Kombinasyonlu tedavi çalışmasında (N=131), tüm derecelerde ve 3/4. derece kanama/hemorajik reaksiyon, sırasıyla 118 (% 90,1) ve 27 (% 20,6) hastada rapor edilmiştir. En sık görülen 3. derece kanama/hemorajik reaksiyon, hematemez (% 3,1), hemoptizi (% 3,1) ve hematüri (% 2,3) olmuştur. 4. derece kanama/hemorajik reaksiyonlar, 4 (% 3,1) hastada rapor edilmiştir (gastrointestinal hemoraji, hemoraji ve pulmoner alveolar hemoraji [2 hasta]). Ölümcül kanama/hemorajik reaksiyonlar 3 (% 2,3) hastada rapor edilmiştir (serebral hematom, intrakraniyal hematom ve subdural hematom).

Monoterapi çalışması B1761031'de (N=50), 10 (%20) hastada Derece 3/4 enfeksiyonlar rapor edilmiştir. En sık (≥%5) bildirilen Derece 3/4 enfeksiyonlar, her biri 3 (%6) hastada görülmüş olan sepsis ve pnömonidir. Altı (6) (%12) hastada Derece 5 enfeksiyon görülmüştür (4 [%8] hastada sepsis, 4 [%8] hastada atipik pnömoni ve 1 hastada [%2] COVID-19 pnömonisi). Tüm derecelerde kanama/hemorajik olgular 16 (%32) hastada rapor edilmiştir. 2 (%4) hastada Derece 3/4 hemorajik olgu meydana gelmiştir (her biri 1 hastada olmak üzere; mide kanaması Derece 3 ve travmatik intrakraniyal kanama Derece 4). Ölümcül kanama/hemorajik olgu bildirilmemiştir.

Şiddetli enfeksiyon, kanama/hemoraji veya şiddetli nötropeni veya kalıcı trombositopeni dahil miyelosüpresyonun diğer etkileri görülen hastaların yönetiminde, MYLOTARG dozunun ertelenmesi veya kalıcı olarak kesilmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

İmmünojenite

Tüm terapötik proteinlerle olduğu gibi, immünojenite potansiyeli vardır.

MYLOTARG'a karşı anti-ilaç antikoru (ADA), elektrokemilüminesans (ECL) yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. ADA numuneleri pozitif çıkan hastalar için, MYLOTARG'a karşı nötralize edici antikoru (NAb) ölçmek amacıyla hücre bazlı bir test geliştirilmiştir.

Monoterapi çalışması B1761031'de relaps veya refrakter CD33-pozitif AML'li tedavi edilen 50 yetişkin hastada ADA ve NAb insidansı sırasıyla %12 (6/50) ve %2 (1/50)dir. ADA varlığının, toplam hP67.6 antikorunun veya konjuge kalikeamisinin farmakokinetiği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı veya klinik olarak bir etkisi olmamıştır. Hastaların hiçbirinde ADA ile ilişkili anafilaksi, aşırı duyarlılık veya diğer klinik sekeller görülmemiştir. ADA varlığının herhangi bir potansiyel güvenlilik durumu ile doğrudan bir ilişkisi olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.

MyeChild 01 çalışmasının, yeni teşhis edilmiş AML'li ≥12 aylık 54 pediyatrik hastada yapılan doz bulma bölümünde, kohortlar genelinde genel ADA insidansı %2 (1/49) olmuştur. ADA pozitif hasta için AESI (özel olarak ele alınan advers olaylar) infüzyonuyla ilişkili reaksiyon bildirilmemiştir.

ADA'ların saptanması, yüksek düzeyde, miktar tayininin duyarlılığına ve özgüllüğüne bağlıdır. Miktar tayinindeki antikor pozitifliğinin insidansı, miktar tayini yöntemi, dolaşımdaki gemtuzumab ozogamisin konsantrasyonları, numunenin işlenmesi, numune alma zamanlaması, eşlik eden tedaviler ve altta yatan hastalık gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenlerle, gemtuzumab ozogamisine karşı antikor gelişme sıklığının, diğer ürünlere karşı antikor gelişme sıklığı ile karşılaştırılması yanıltıcı olabilir.

Pediyatrik popülasyon

Daha önce tedavi edilmemiş AML

MYLOTARG'ın daha önce tedavi edilmemiş AML'li çocuklarda ve 15 yaşın altındaki adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

0 ila 29 yaş aralığında *de novo* AML'li yeni tanı konmuş 1.063 çocuk (hastaların % 93,7'si 18 yaş altı) ve genç erişkinde (hastaların % 6,3'ü), yoğun birinci basamak tedaviyle kombine olarak verilen gemtuzumab ozogamisin ile yapılan tamamlanmış AAML0531 Faz 3 randomize pediyatrik çalışmada (bkz. Bölüm 5.1), gemtuzumab ozogamisinin güvenlilik profili, *de novo* AML'li yetişkin hastalarda ağır kemoterapiyle kombine şekilde verilen gemtuzumab ozogamisin üzerinde yapılan diğer çalışmalarda gözlenen profile benzer olmuştur. Ancak, AAML0531 çalışmasında ikinci gemtuzumab ozogamisin dozundan sonra ikinci konsolidasyon döneminde, gemtuzumab ozogamisin kolunda nötrofil toparlanma süresi uzamış olan (> 59 gün) hasta oranı, karşılaştırma koluna kıyasla daha yüksek olduğu için (% 21'e karşılık % 11,5) ve remisyonda daha fazla hasta hayatını kaybettiği için (% 5,5'ye karşılık % 2,8), pediyatrik hastalarda kullanılacak optimum gemtuzumab ozogamisin dozu belirlenmemiştir.

Yeni tanı konmuş AML'li ≥12 aylık 54 çocukta indüksiyon tedavisi (sitarabin artı mitoksantron veya sitarabin artı lipozomal daunorubisin) ile kombine edilen gemtuzumab ozogamisinin pediyatrik çalışması MyeChild 01'in (bkz. bölüm 5.1) doz bulma bölümünde, güvenlilik profili *de novo* AML'li yetişkin ve pediyatrik hastalarda yoğun kemoterapi ile kombine edilen diğer gemtuzumab ozogamisin çalışmalarında gözlenenle benzer olmuştur. Tüm dereceler için enfeksiyon oranı %57,4'tür. Tüm kohortlar için en sık bildirilen ≥Seviye 3 advers ilaç reaksiyonları (AİR) febril nötropeni (%92,6), trombositopeni (%90,7), nötropeni (%87) ve anemi (%83,3) olmuştur. Tüm kohortlar için en sık bildirilen ciddi AİR'ler febril nötropeni (%29,6) ve enfeksiyon (%14,8) olmuştur. Ciddi febril nötropeni kohort 1, 2 ve 3'teki hastaların sırasıyla %13,3, %15 ve %57,9'unda görülmüştür. Kür 1 veya 2 sonrası 45. günde, hastaların %27,8'inde nötrofil sayısı 1 000/mm^3'e ve %11,1'inde transfüzyona bağlı olmayan trombosit sayısı belgelenmiş kemik iliği aplazisi/hipoplazisi nedeniyle 80 000/mm^3'e ulaşmamıştır. Hastaların %13'ünde nakil sonrası dönemde VOD meydana gelmiştir. Hastaların %1,9'unda ölümcül VOD gözlenmiştir.

Relaps veya refrakter AML

Relaps veya refrakter AML'li pediyatrik hastalarda MYLOTARG'ın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.1 ve 4.2).

Pediyatrik hastalarda MYLOTARG'ı değerlendiren çalışmaların sistematik bir literatür taramasında gözlenen güvenlilik sonuçları (bkz. Bölüm 5.1) Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. MYLOTARG alan relaps veya refrakter AML'li pediyatrik hastalarda sistematik bir literatür taramasından elde edilen güvenlilik sonuçları

	Monoterapi						**Kombinasyon[a]**					
	Fraksiyone[b] MYLOTARG			**Fraksiyone olmayan[b] MYLOTARG**			**Fraksiyone[b] MYLOTARG**			**Fraksiyone olmayan[b] MYLOTARG**		
	Çalışma sayısı	Çalışma başına N (Aralık)	Oran[c] (%)	Çalışma sayısı	Çalışma başına N (Aralık)	Oran (%)	Çalışma sayısı	Çalışma başına N (Aralık)	Oran (%)	Çalışma sayısı	Çalışma başına N (Aralık)	Oran (%)
VOD	1	6	0	10	5-30	6,8	2	3-17	0	5	5-84	4,4
HKHN sonrası VOD	Rapor edilmemiş			5	4-14	19,1	2	3-8	0	2	12-28	14,7
Ölüm[d]	1	6	0	4	6-29	10,8	Rapor edilmemiş			3	5-45	6,5
Enfeksiyon	5 çalışma; Çalışma başına N (aralık) 12-30; % 28,4						4 çalışma; Çalışma başına N (aralık) 12-84; % 42,2					
Miyelosüp-resyon[e]	Çalışmalarda hemen hemen tüm hastalar (>% 90) miyelosüpresyon deneyimlemiştir.											

a: MYLOTARG kombinasyon olarak verildiğinde sitarabin, 9 çalışmanın 8'inde kombinasyon çalışmalarının bir parçası olmuştur.
b: Fraksiyone dozlama, 1, 4 ve 7. günlerde 3 mg/m^2 MYLOTARG dozunu ifade eder. Fraksiyone olmayan dozlama, bir döngü boyunca en az 14 gün arayla 2 kez MYLOTARG dozunu (toplam doz aralığı 1,8 mg/m^2 - 9 mg/m^2) ifade eder.
c: Çalışmalardaki oranlar, sabit etkilerle ters varyans ağırlıklandırması kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışmaların kombine edilmesinden önce; oranlar, Freeman-Tukey çift ark dönüşümü kullanılarak dönüştürülmüştür ve hesaplanan kombine oran, çalışmalardaki örneklem büyüklüklerinin harmonik ortalaması kullanılarak geri dönüştürülmüştür.
d: MYLOTARG'ın son dozundan itibaren 30 gün içinde.
e: Analiz edildiğinde, medyan geri kazanım (trombositler için 20 x 10^9/L veya 50 x 10^9/L ve nötrofiller için 0,5 x 10^9/L olarak tanımlanmıştır) trombositler için 42-48 gün ve nötrofiller için 30-37 gün arasında değişmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik deneyimde, MYLOTARG ile doz aşımı vakaları rapor edilmemiştir. Yetişkinlerde 9 mg/m^2'den yüksek tekil dozlar test edilmemiştir. MYLOTARG doz aşımı tedavisi, genel destekleyici önlemlerden oluşmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları, diğer monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları
ATC kodu: L01FX02.

Etki mekanizması

Gemtuzumab ozogamisin, CD33-hedefli bir antikor ilaç konjugatı (ADC)'dir. Gemtuzumab, özellikle insan CD33'ünü tanıyan bir hümanize immünoglobulin sınıf G alt tip 4 (IgG4) antikorudur. Antikor bölümü, miyeloid lösemik blastların veya miyelomonositik seri immatür normal hücrelerin yüzeyinde bulunan, fakat normal hematopoetik kök hücrelerinin yüzeyinde bulunmayan, siyalik aside bağımlı bir adhezyon proteini olan CD33 antijenine özel olarak bağlanır. Küçük molekül, N-asetil-gama-kalikeamisin, sitotoksik yarı sentetik bir doğal üründür. N-asetil-gama-kalikeamisin, bir AcBut (4-(4-asetilfenoksi) bütanoik asit) bağlayıcı aracılığıyla antikora kovalent olarak bağlanır. Klinik olmayan veriler gemtuzumab ozogamisinin antikanser aktivitesinin; ADC'nin CD33- ekprese eden kanser hücrelerine bağlanmasının, ADC-CD33 kompleksinin hücre içine alınması sonrası bağlayıcının hidrolitik yolla parçalanmasıyla N-asetil-gama-kalikeamisin dimetilhidrazidin hücre içinde serbest kalması yoluyla olduğunu göstermektedir. N-asetil-gama-kalikeamisin dimetilhidrazidin aktivasyonu, çift sarmallı DNA kırılmalarına neden olur ve sonrasında hücre döngüsünü durdurma ve apoptotik hücre ölümünü tetikler.

Kalikeamisinin lösemik blast hücrelerine en yüksek düzeydeiletilmesi için, CD33 antijenik bölgelerinin yüksek bir yüzdesinin satürasyonunun gerekeceği kabul edilmektedir. Çeşitli monoterapi çalışmalarda, relaps ya da refrakter AML'li hastalarda MYLOTARG dozu sonrasındaki CD33 satürasyonu ölçülmüştür. Tüm çalışmalarda, 2 mg/m² ve üstü düzeylerdeki MYLOTARG dozunun ardındanen yüksek değere yakın periferik CD33 satürasyonu gözlenmiştir, bu da düşük bir gemtuzumab ozogamisin dozunun mevcut tüm CD33 bölgelerini bağlamak için yeterli olduğunu göstermektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

De novo AML'li olup daha önce tedavi edilmeyen hastalar üzerindeki ALFA-0701 çalışması

Daunorubisin ve sitarabinden (DA) oluşan standart bir kemoterapi indüksiyonuna MYLOTARG eklenmesinin, tek başına DA ile karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, açık etiketli bir Faz 3 çalışmasında, MYLOTARG'ın etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Uygun hastalar, *de novo* AML'li olup daha önce tedavi edilmeyen 50 ve 70 yaş arasındaki kişiler olmuştur (ALFA-0701 Çalışması). Akut promiyelositik lösemili hastalar (APL, AML3) ve miyelodisplastik sendrom kaynaklı AML hastaları (MDS) ya da ikincil AML'li hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur.

Birincil sonlanım noktası, olaysız sağkalım (EFS) olmuştur. İkincil sonlanım noktaları CR ve CRp oranlarını, relapssız sağkalımı (RFS), genel sağkalımı (OS) ve MYLOTARG dahil edildiğinde veya edilmediğine kombinasyon DA'nın güvenliliği olmuştur.

Bu çalışmada, 135'i 3+7 DA ile birlikte fraksiyone 3 mg/m^2 × 3 doz MYLOTARG ve 136'sı tek başına 3+7 DA indüksiyon tedavisiyle, toplamda 271 hasta randomize edilmiştir (bkz. Bölüm 4.2). Randomizasyon koluna bakılmaksızın, DA olarak uygulanan ancak MYLOTARG içermeyen ikinci bir indüksiyon kürüne izin verilmiştir. Bu iki koldan birinde yer alan, ikinci indüksiyon tedavisi kürünü

almayan ve indüksiyonun ardından bir CR elde etmeyen hastalar, idarubisin, AraC ve granülosit koloni stimüle edici faktörden (G-CSF) oluşan bir kurtarma kürü alabilmiştir.

CR veya CRp'li hastalar, ilk randomizasyonlarına göre MYLOTARG dahil edilerek veya edilmeyerek DNR ve AraC'yi içeren 2 tedavi kürüyle konsolidasyon tedavisi almıştır. Remisyona giren hastalar, allojenik transplantasyon için de uygun olmuştur. Son MYLOTARG dozu ve transplantasyon arasında en az 2 aylık bir süre olması önerilmiştir.

Genel olarak, hastaların medyan yaşı 62 olmuş (aralık 50 ila 70 yaş) ve çoğu hastanın (% 87,8) Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu (ECOG PS) başlangıçta 0 ila 1 olmuştur. Tedavi kolları arasında başlangıçtaki özellikler dengeli olmuştur, bunun tek istisnası olan cinsiyette, kaydolan erkek yüzdesi tek başına DA koluna (% 44,1) kıyasla MYLOTARG kolunda (% 54,8) daha yüksek olmuştur. Amerikan Ulusal Gelişmiş Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network) (NCNN) ve European LeukaemiaNet (ELN) 2010 risk sınıflandırmalarıyla, toplamda hastaların sırasıyla % 59'unda ve % 65,3'ünde iyi/orta riskli hastalık belgelenmiştir. Yerel laboratuvar sonuçlarından uyumlu hale getirilen akım sitometrisiyle, AML blastları üzerindeki CD33 ekspresyonu toplamda 194/271 (% 71,6) hastada belirlenmiştir. Az sayıda hastada (% 13,7) CD33 ekspresyonu düşük bulunmuştur (blastların % 30'undan azı).

Çalışmada, *de novo* AML'li olup daha önce tedavi edilmemiş hastalar için standart indüksiyon kemoterapisine fraksiyone dozlarda eklenen MYLOTARG'ın (3 mg/m^2 × 3 doz) EFS'de istatistiksel açıdan önemli ve klinik açıdan anlamlı iyileşmeye yol açtığı ortaya konarak, birincil sonlanım noktasına ulaşılmıştır. Medyan EFS, MYLOTARG kolunda 17,3 ay (% 95 GA: 13,4-30) ve tek başına DA kolunda 9,5 ay (% 95 GA: 8,1-12) olmuştur; tehlike oranı (HR) 0,562 (% 95 GA: 0,415-0,762); log-rank testiyle 2-yönlü p=0,0002. ALFA-0701 çalışmasında elde edilen etkililik verileri Tablo 8'de özetlenmektedir ve EFS için Kaplan-Meier grafiği Şekil 1'de sunulmaktadır.

Tablo 8. ALFA 0701 çalışmasından etkililik sonuçları (mITT popülasyonu)

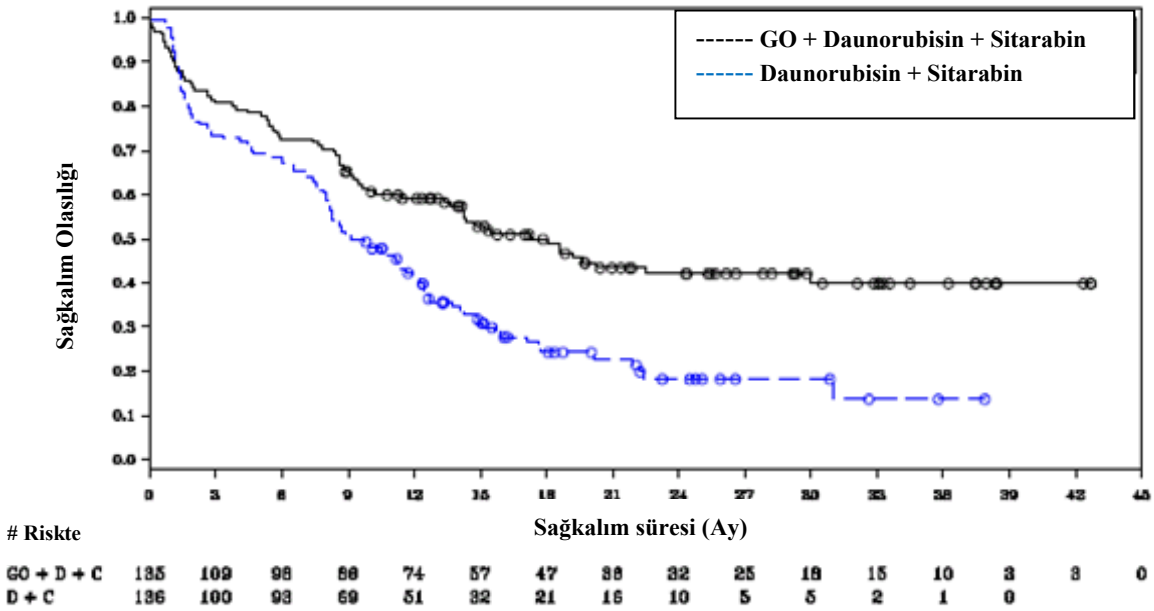
	MYLOTARG + daunorubisin + sitarabin	**Daunorubisin + sitarabin**
Olaysız sağkalım (Araştırmacı incelemesi)	**N=135**	**N=136**
Olay sayısı, n (%)	73 (54,1)	102 (75)
Medyan EFS (ay olarak) [% 95 GA][a]	17,3 [13,4-30]	9,5 [8,1-12]
2 yıllık EFS olasılığı [% 95 GA][b]	42,1 [32,9-51]	18,2 [11,1-26,7]
3 yıllık EFS olasılığı [% 95 GA][b]	39,8 [30,2-49,3]	13,6 [5,8-24,8]
Tehlike oranı [% 95 GA][c]	0,562 [0,415, 0,762]	
p-değeri[d]	0,0002	
Relapssız sağkalım (Araştırmacı incelemesi)	**N=110**	**N=100**
Olay sayısı, n (%)	49 (44,5)	66 (66)
Medyan RFS (ay olarak) [% 95 GA][a]	28 [16,3-NE]	11,4 [10-14,4]
Tehlike oranı [% 95 GA] [c]	0,526 [0,362-0,764]	
p-değeri[d]	0,0006	
Genel sağkalım	**N=135**	**N=136**
Ölüm sayısı, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Medyan OS (ay olarak) [% 95 GA][a]	27,5 [21,4-45,6]	21,8 [15,5-27,4]
Tehlike oranı [% 95 GA][c]	0,807 [0,596-1,093]	
p-değeri[d]	0,1646	
Yanıt oranı (Araştırmacı incelemesi)	**N=135**	**N=136**
Genel yanıt % [% 95 GA][e]	81,5 [73,89-87,64]	73,5 [65,28-80,72]

CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Risk farkı [% 95 GA][f]	7,95[-3,79-19,85]	
p-değeri[g]	0,1457	

EFS'nin ana tanımına dayanılarak: Araştırmacı değerlendirmesiyle belirlenen olay tarihleri (indüksiyon başarısızlığı, relaps ya da ölüm).
mITT popülasyonu, tedaviye başlanmadan önce onamın geri çekilmediği takdirde randomize edilen ve ilk randomizasyon koluna göre analiz edilen tüm hastaları içermiştir.
Kısaltmalar: CR=Tam remisyon; CRp=Tamamlanmamış trombosit düzelmesiyle tam remisyon; GA=Güven aralığı; EFS=Olaysız sağkalım; mITT=Modifiye ITT; n=Sayı; N=Sayı; NE=Tahmin edilemez; OS=Genel sağkalım; RFS=Relapssız sağkalım.

a. Medyan, Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmıştır; GA, log-log transformasyonuyla Brookmeyer-Crowley yöntemine dayanmıştır.
b. Kaplan-Meier eğrisinden hesaplanmıştır. Ürün-limit yöntemiyle hesaplanan olasılık (%); GA, normal aproksimasyon ve Greenwood formülü kullanılarak sağkalım olasılığının log-log transformasyonundan hesaplanmıştır.
c. Daunorubisin + sitarabine karşılık Cox Orantısal Risk Modeline dayanılarak.
d. log-rank testinden 2-yönlü p-değeri.
e. Yanıt, CR+CRp olarak tanımlanmıştır.
f. Genel yanıt farkı; GA, Santner ve Snell yöntemine dayanır.
g. Fisher kesinlik testine dayanır.

Şekil 1. ALFA-0701 çalışmasından araştırmacı değerlendirmesiyle Kaplan-Meier olaysız sağkalım grafiği (mITT popülasyonu)



Notlar: Daireler, sansürlenen gözlemleri belirtmektedir.
D + C, Daunorubisin + Sitarabin'i ifade etmektedir.

Kısaltmalar: C=Sitarabin; D=Daunorubisin; GO=Gemtuzumab ozogamisin; mITT= Modifiye ITT.

Advers risk sitogenetikleriyle AML'de kullanım

ALFA-0701 çalışmasındaki alt grup analizlerinde, standart kombine kemoterapiye MYLOTARG eklenmesiyle, advers risk sitogenetikleri olan hasta alt grubunda EFS'de iyileşme olmamıştır (HR 1,11; % 95 GA: 0,63-1,95). Sitogenetik risk sınıflandırması ve sitogenetik/moleküler risk sınıflandırmasıyla analiz edilen EFS ve OS, aşağıda Tablo 9'da ve 10'da sunulmaktadır.

Tablo 9. ALFA-0701 çalışmasından AML risk sınıflandırmalarıyla araştırmacı değerlendirmesinden olaysız sağkalım (mITT Popülasyonu)

	MYLOTARG + daunorubisin + sitarabin	**Daunorubisin + sitarabin**
Sitogenetik (iyi/orta), N	**94**	**95**
Olay sayısı, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Medyan EFS (ay olarak) [% 95 GA][Error! Reference source not found.]	22,5 [15,5-NE]	11,6 [8,3-13,7]
Tehlike oranı [% 95 GA][Error! Reference source not found.]	0,460 [0,313-0,676]	
p-değeri[Error! Reference source not found.]	< 0,0001	
Sitogenetik (advers), N	**27**	**30**
Olay sayısı, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Medyan EFS (ay olarak) [% 95 GA][Error! Reference source not found.]	4,5 [1,1-7,4]	2,8 [1,6-8,7]
Tehlike oranı [% 95 GA][Error! Reference source not found.]	1,111 [0,633-1,949]	
p-değeri[Error! Reference source not found.]	0,7151	
ELN (iyi/orta), N	**86**	**91**
Olay sayısı, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Medyan EFS (ay olarak) [% 95 CI][Error! Reference source not found.]	22,5 [15,5-NE]	12,2 [8,5-14,3]
Tehlike oranı [% 95 GA][Error! Reference source not found.]	0,485 [0,325-0,724]	
p-değeri[Error! Reference source not found.]	0,0003	
ELN (zayıf/advers), N	**37**	**36**
Olay sayısı, n (%)	27 (73)	32 (88,9)
Medyan EFS (ay olarak) [% 95 GA][Error! Reference source not found.]	7,4 [3,7-14,3]	4 [1,7-8,6]
Tehlike oranı [% 95 GA][Error! Reference source not found.]	0,720 [0,430-1,205]	
p-değeri[Error! Reference source not found.]	0,2091	

ALFA-0701 çalışması, MYLOTARG'ın alt gruplardaki faydasını geleceğe yönelik olarak değerlendirmek için tasarlanmamıştır; analiz yalnızca tanımlayıcı amaçlarla sunulmuştur.

EFS'nin ana tanımına dayanılarak: Araştırmacı değerlendirmesiyle belirlenen olay tarihleri (indüksiyon başarısızlığı, relaps ya da ölüm).

mITT popülasyonu, tedaviye başlanmadan önce onamın geri çekilmediği takdirde randomize edilen ve ilk randomizasyon koluna göre analiz edilen tüm hastaları içermiştir.

Kısaltmalar: AML=Akut miyeloid lösemi; GA=Güven aralığı; EFS=Olaysız sağkalım; ELN=European LeukaemiaNet; mITT= Modifiye ITT; n=Sayı; N=Sayı; NE=Tahmin edilemez.

a. Medyan, Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmıştır; GA, log-log transformasyonuyla Brookmeyer ve Crowley Yöntemine dayanmıştır.

b. Daunorubisin + sitarabine karşılık Cox Orantısal Risk Modeline dayanılarak.

c. log-rank testinden 2-yönlü p-değeri.

Tablo 10. ALFA-0701 çalışmasından AML risk sınıflandırmalarıyla genel sağkalım (mITT Popülasyonu)

	MYLOTARG + daunorubisin + sitarabin	**Daunorubisin + sitarabin**
Sitogenetik (iyi/orta), N	**94**	**95**
Ölüm sayısı, n (%)	51 (54,3)	57 (60)

Medyan OS (ay olarak) [% 95 GA][a] Tehlike oranı [% 95 GA][Error! Reference source not found.] p-değeri[c]	38,6 [24,4-NE] 0,747 [0,511-1,091] 0,1288	26 [18,9-39,7]
Sitogenetik (advers), N	**27**	**30**
Ölüm sayısı, n (%) Medyan OS (ay olarak) [% 95 GA][a] Tehlike oranı [% 95 GA][Error! Reference source not found.] p-değeri[c]	24 (88,9) 12 [4,2-14,2] 1,553 [0,878-2,748] 0,1267	24 (80) 13,5 [9,4-27,3]
ELN (iyi/orta), N	**86**	**91**
Ölüm sayısı, n (%) Medyan OS (ay olarak) [% 95 GA][a] Tehlike oranı [% 95 GA][Error! Reference source not found.] p-değeri[c]	44 (51,2) 45,6 [25,5-NE] 0,730 [0,489-1,089] 0,1216	53 (58,2) 26,9 [19,3-46,5]
ELN (zayıf/advers), N	**37**	**36**
Ölüm sayısı, n (%) Medyan OS (ay olarak) [% 95 GA][a] Tehlike oranı [% 95 GA][Error! Reference source not found.] p-değeri[c]	31 (83,8) 13,2 [7-18,5] 1,124 [0,677-1,867] 0,6487	29 (80,6) 13,5 [10,8-19,8]

ALFA-0701 çalışması, MYLOTARG'ın alt gruplardaki faydasını geleceğe yönelik olarak değerlendirmek için tasarlanmamıştır; analiz yalnızca tanımlayıcı amaçlarla sunulmuştur.
mITT popülasyonu, tedaviye başlanmadan önce onamın geri çekilmediği takdirde randomize edilen ve ilk randomizasyon koluna göre analiz edilen tüm hastaları içermiştir.
Kısaltmalar: AML=Akut miyeloid lösemi; GA=Güven aralığı; ELN=European LeukaemiaNet; mITT=Modifiye ITT; n=Sayı; N=Sayı; NE=Tahmin edilemez; OS=Genel sağkalım.

a. Medyan, Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmıştır; GA, log-log transformasyonuyla Brookmeyer ve Crowley Yöntemine dayanmıştır.
b. Daunorubisin + sitarabine karşılık Cox Orantısal Risk Modeline dayanılarak.
c. log-rank testinden 2-yönlü p-değeri.

Pediyatrik popülasyon

Daha önce tedavi edilmemiş AML

COG AAML0531

1.063 adet yeni tanı konmuş AML'li çocuk (hastaların % 93,7'si < 18 yaş) ve genç yetişkinde (hastaların % 6,3'ü); ortalama yaş 8,9 (aralık: 0-29 yaş), tek başına standart kemoterapi veya MYLOTARG ile kombine kemoterapinin değerlendirildiği randomize bir çalışmada (COG AAML0531) *de novo* AML'li hastalar, tek başına standart 5 kürlük kemoterapiye veya aynı kemoterapiye indüksiyonun 1. küründe bir kez ve yoğun doz uygulamanın 2. küründe bir kez verilen 2 MYLOTARG dozu eklenerek (3 mg/m^2/doz) randomize edilmiştir. Çalışmada, yoğun kemoterapiye MYLOTARG eklenmesinin, *de novo* AML'de, daha düşük bir relaps riski sağlaması sayesinde EFS'yi iyileştirdiği (3 yıl: % 50,6'ya karşılık % 44; HR 0,838; % 95 GA: 0,706-0,995; p=0,0431) ortaya konmuştur ve MYLOTARG kolunda daha uzun OS eğilimi görülmüştür ancak bu, istatistiksel açıdan anlamlı olmamıştır (3 yıl: % 72,4'e karşılık % 67,6; HR 0,904; % 95 GA: 0,721-1,133; p=0,3799). Ancak, düşük riskli AML'li hastalarda yüksek toksisite (remisyon sonrası toksisite ile ilişkili mortalite) gözlendiği saptanmıştır ve bu, yoğun doz uygulamanın 2. küründe gemtuzumab ozogamisin aldıktan sonra gerçekleşen uzun süreli nötropeniye atfedilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). Genel olarak MYLOTARG kolundaki hastaların 29'u (% 5,5'i) ve karşılaştırma kolundaki 15 (% 2,8) hasta

remisyon sırasında ölmüştür. Bu nedenle, pediyatrik hastalar için optimum gemtuzumab ozogamisin dozu belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

MyeChild 01
MyeChild 01 pediyatrik çalışmasının ana doz bulma bölümü, indüksiyon tedavisinde sitarabin artı mitoksantron veya sitarabin artı lipozomal daunorubisin ile güvenli bir şekilde kombine edilebilecek MYLOTARG 3 mg/m^2 doz sayısını (maksimum 3 doza kadar; her doz bir 5 mg flakon/doz ile sınırlandırılmıştır) araştırmıştır. Temel dahil edilme kriterleri arasında araştırmaya girişte ≥12 ay ve <18 yaş olan ve AML/yüksek riskli MDS (kemik iliğinde >%10 blast)/izole miyeloid sarkom tanısı konmuş ve önceden tedavi görmemiş hastalar yer almaktadır. İndüksiyon fazı sırasında MYLOTARG infüzyonlarının sayısına göre değişen 3 kohort vardır: Kohort 1 (n=15): Hastalar indüksiyon kemoterapisinin 1. Kürünün 4. gününde tek doz MYLOTARG (3 mg/m^2) almıştır. Kohort 2 (n=20): Hastalar indüksiyon kemoterapisinin 1. Kürünün 4. ve 7. günlerinde tek doz MYLOTARG (3 mg/m^2) almıştır. Kohort 3 (n=19): Hastalar indüksiyon kemoterapisinin 1. Kürünün 4, 7 ve 10. günlerinde tek doz MYLOTARG (3 mg/m^2) almıştır. Çalışmaya dahil edilen 55 hastanın 30'u (%54,5) 2 yaş ila <12 yaş arasında, 32'si (%58,2) erkek ve tüm hastaların medyan yaşı 7 (aralık: 1, 17) idi. Etkililik ikincil bir sonlanım noktası olmasına rağmen, tedavi edilen hastalar (n=54) arasında en iyi genel yanıt (CR+CRi); 49 (%90,7; %95 GA: %79,7, %96,9) hastada elde edilmiştir (kohort 1, %80, kohort 2, %95, kohort 3, %94,7). Tedavinin 2. Küründen sonra 35 (%71,4) hastada MRD negatifliği bildirilmiştir (kohort 1, %58,3, kohort 2, %78,9, kohort 3, %72,2). MyeChild 01 çalışması devam etmektedir. Pediyatrik hastalar için optimum gemtuzumab ozogamisin dozu henüz belirlenmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

Relaps veya refrakter AML

Relaps veya refrakter AML'li pediyatrik hastalarda MYLOTARG'ı değerlendirmek için MYLOTARG'ı monoterapi (tek veya fraksiyone doz) veya kombinasyon olarak alan 454 hastayı kapsayan; yayınlanmış 16 makaleye ek olarak US Expanded Access Study çalışmalarının sistematik bir literatür taraması yapılmıştır (bkz. Bölüm 4.8). Bu çalışmalardaki hasta sayısı 5-105 arasında olup medyan çalışma büyüklüğü 15 hastadır. Genel en küçük ve en büyük yaş aralığı 0 ile 22,3 yaş arasında olup tedavi sırasında genel medyan yaş 8,7 olarak belirlenmiştir.

Çoğu çalışma, insani amaçlı ilaca erken erişim programı kapsamında (% 70,6) yapılmıştır. MYLOTARG, çalışmaların % 47,1'inde monoterapi, % 23,5'inde kombinasyon ve % 29.4'ünde monoterapi ve kombinasyon olarak verilmiştir. MYLOTARG'ın toplam dozu 1,8 mg/m^2 ile 9 mg/m^2 arasında değişmiştir. MYLOTARG kombinasyon olarak verildiğinde, 9 çalışmanın 8'inde sitarabin içeren bir tedavi rejimi kullanılmıştır. Çalışmaların % 23,5'inde hastaların büyük çoğunluğu fraksiyone (1, 4, 7. günlerinde 3 mg/m^2) MYLOTARG dozları alırken; çalışmaların % 35,3'ünde 3 mg/m^2'den yüksek dozlar verilmiştir. MYLOTARG çoğu çalışmada indüksiyon tedavisi olarak verilmiştir (% 82,4).

MYLOTARG monoterapisi ile yanıt oranı (CR/CRp/CRi; çalışmalar arasında ağırlıklı ortalama) fraksiyone dozlama (1 çalışma) ile % 33,3 ve fraksiyone olmayan dozlama (9 çalışma) ile % 24,3 olmuştur. Kombinasyon tedavisinde; yanıt oranı, fraksiyone olmayan MYLOTARG (3 çalışma) ile % 49 ve fraksiyone MYLOTARG (2 çalışma) ile % 38,8 olmuştur.

MYLOTARG için bilinen advers olaylar olan miyelosupresyon, enfeksiyonlar, genel VOD ve HKHN sonrası VOD ve ölüm hakkındaki güvenlilik bilgileri (bkz. Bölüm 4.8 ve Tablo 7) literatürden elde edilmiştir.

Bu analizin sınırlamaları, bazı çalışmaların küçük örneklem büyüklükleri, çalışmaların heterojenliği ve bu ortamda kontrol verilerinin eksikliğini içerir.
Kardiyak elektrofizyoloji

MYLOTARG'ın düzeltilmiş QT aralığı üzerindeki etkisi, B1761031 monoterapi çalışmasında, relaps veya refrakter CD-33-pozitif AML'si olan 50 yetişkin hastada değerlendirilmiştir. Terapötik plazma konsantrasyonlarında başlangıca göre en büyük ortalama QTcF aralığı değişikliği 5,1 milisaniye olmuştur (%90 GA: 2,15, 8,06 milisaniye). Başlangıçtan itibaren maksimum QTcF artışı > 60 milisaniye ve QTcF > 480 milisaniye olan hasta bulunmamaktadır. Aynı hastada atriyal fibrilasyon (Derece 3) ve supraventriküler taşikardi (Derece 3) olayı meydana gelmiştir. Derece 4 veya Derece 5 kardiyak iletim yan etkileri bildirilmemiştir.
Konsantrasyon-QTc aralığı analizine dayalı olarak, toplam hP67.6 antikoru için başlangıca göre QTcF'de beklenen medyan değişiklik, gözlemlenen ortalama plazma C_{maks} değerinde 0,842 milisaniye (%95 GA: -1,93, 3,51 milisaniye) olmuştur. Konjuge olmayan kalikeamisin için, QTcF'de başlangıçtan itibaren beklenen medyan değişim, MYLOTARG'ın önerilen doz rejiminde uygulanmasının ardından gözlemlenen yaklaşık plazma C_{maks} değerinde 0,602 milisaniye (%95 GA:-2,17, 2,72 milisaniye) olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Gemtuzumab ozogamisin, sitotoksik ajan N-asetil-gama-kalikeamisine kovalent olarak bağlanan CD33 hedefli monoklonal antikordan (hP67.6) oluşan bir antikor-ilaç konjugatıdır (ADC). Gemtuzumab ozogamisinin farmakokinetiği (PK), antikorun (hP67.6) PK özellikleriyle birlikte, konjuge ve konjuge olmayan kalikeamisin türevleri ölçülerek açıklanır..

Emilim:
Klinik PK verileri, relaps/refrakter AML'li yetişkin hastalarda MYLOTARG'ın bir monoterapi doz rejimini (1, 4, 7. günlerde 3 mg/m^2, 5 mg'lık bir flakona kadar) takiben toplanmıştır. Konjuge kalikeamisin ve toplam hP67.6 antikoru için çoklu dozları takiben geometrik ortalama EAA_{36} ve C_{maks} ile ölçülen maruziyetler sırasıyla 461.500 pg·sa/mL ve 11.740 pg/mL; 26.820 ng·sa/mL ve 585,6 ng/mLdir. Konjuge olmayan kalikeamisin için PK verileri, plazmadaki kararsızlık nedeniyle sunulmamıştır.

Dağılım
İn vitro, N-asetil-gama-kalikeamisin dimetil hidrazidin insan plazması proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık % 97'dir. *İn vitro*, N-asetil-gama-kalikeamisin dimetil hidrazid, P-glikoproteinin (P-gp) bir substratıdır. Hastalarda, hP67.6 antikorunun (V1 [13 L] ve V2 [6,91 L] toplamı) toplam dağılım hacmi yaklaşık 20 L olarak saptanmıştır.

Biyotransformasyon
Gemtuzumab ozogamisinin birincil metabolik yolağının, N-asetil-gama-kalikeamisin dimetil hidrazidin hidrolitik salımı olduğu öngörülmektedir. *İn vitro* çalışmalarda, N-asetil-gama-kalikeamisin dimetil hidrazidin, esas olarak disülfür kısmının enzimatik olmayan indirgenmesi yoluyla yaygın olarak metabolize olduğu gösterilmiştir. Sonuçta ortaya çıkan metabolitlerin aktivitesinin (sitotoksisite), önemli ölçüde azalmış olacağı beklenmektedir.

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler

Diğer tıbbi ürünlerin gemtuzumab ozogamisin üzerindeki etkisi

İn vitro, N-asetil-gama-kalikeamisin dimetil hidrazid ağırlıklı olarak, enzimatik olmayan indirgeme yolu ile metabolize edilir. Bu nedenle, gemtuzumab ozogamisinin sitokrom P450 (CYP) veya üridin difosfat glukuronosiltransferaz (UGT) ilaç metabolizma enzim inhibitörleri ya da indükleyicileriyle birlikte uygulanmasının, N-asetil-gama-kalikeamisin dimetil hidrazide maruziyeti değiştirmesi olası değildir.

Popülasyon farmakokinetik (PK) analizlerine dayanılarak, gemtuzumab ozogamisinin hidroksiüre, DNR ve AraC ile kombinasyonunun, hP67.6 PK'sında ya da konjuge olmayan kalikeamisinde klinik açıdan anlamlı değişikliklere neden olmayacağı tahmin edilmektedir.
Gemtuzumab ozogamisinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

CYP substratları üzerindeki etki
İn vitro, N-asetil-gama-kalikeamisin dimetil hidrazid ve gemtuzumab ozogamisinin, klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda, CYP1A2, CYP2A6 (yalnızca gemtuzumab ozogamisin kullanılarak test edilmiştir), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4/5'in aktivitelerini engelleme potansiyeli düşük bulunmuştur. *İn vitro*, N-asetil-gama-kalikeamisin dimetil hidrazid ve gemtuzumab ozogamisinin, klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda, CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4 aktivitelerini başlatma (indükleme) potansiyeli düşük bulunmuştur.

UGT substratları üzerindeki etki
İn vitro, N-asetil-gama-kalikeamisin dimetil hidrazidin, klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ve UGT2B7 aktivitelerini engelleme potansiyeli düşüktür.

İlaç taşıyıcı substratlar üzerindeki etki
İn vitro, N-asetil-gama-kalikeamisin dimetil hidrazidin, klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda, P-gp, meme kanserine direnç proteini (BCRP), safra tuzu atma pompası (BSEP), çoklu ilaç direnci ilişkili protein (MRP) 2, çoklu ilaç ve toksin dışa atım proteini (MATE)1 ve MATE2K, organik anyon taşıyıcı (OAT)1 ve OAT3, organik katyon (OCT)1 ve OCT2, ve organik anyon taşıyıcı polipeptid (OATP)1B1 ve OATP1B3 aktivitelerini engelleme potansiyeli düşük olmuştur.

Birlikte uygulanan kemoterapötikler üzerindeki etki
Popülasyon farmakokinetik (PK) analizlerine dayanılarak, gemtuzumab ozogamisinin DNR ve AraC ile kombinasyonunun, bu maddelerin PK'sında klinik açıdan anlamlı değişikliklere neden olmayacağı tahmin edilmektedir.

Eliminasyon
Gemtuzumab ozogamisin farmakokinetiği, doğrusal ve zamana bağlı klerens bileşenlerine sahip 2 bölmeli bir modelle iyi karakterize edilmiştir. MYLOTARG'ın bir monoterapi dozlama rejimini (1, 4, 7. günlerde 3 mg/m^2 ila bir 5 mg'lık flakon) takiben relaps veya refrakter AML'si olan 50 hastada, toplam hP67.6 antikorunun klerensi 0,288 L/saat olmuştur ve terminal eliminasyon yarı ömrünün ($t_{½}$) 96,6 saat olduğu tahmin edilmiştir.

Spesifik gönüllü veya hasta gruplarındaki farmakokinetik

Yaş, ırk ve cinsiyet
Popülasyon PK analizine dayalı olarak, yaşın, ırkın ve cinsiyetin gemtuzumab ozogamisin farmakokinetiğini kayda değer oranda etkilemediği tespit edilmiştir.

Karaciğer yetmezliği
Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda gemtuzumab ozogamisin için resmi PK çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Popülasyon PK analizine dayanılarak, gemtuzumab ozogamisin klirensinin (hP67.6 antikoru ve konjuge olmayan kalikeamisin), Ulusal Kanser Enstitüsü Organ Disfonksiyonu Çalışma Grubu (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group - NCI ODWG) tarafından tanımlandığı şekilde, hafif karaciğer yetmezliği durumundan etkilenmesi beklenmemektedir. Analiz, şu NCI ODWG yetmezlik durumu kategorilerinde 405 hasta ile yapılmıştır: Hafif (B1, n=58 ve B2, n=19), orta (C, n=6) ve normal hepatik fonksiyon (n=322) (bkz. Bölüm 4.2).
Böbrek yetmezliği
Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda gemtuzumab ozogamisin için resmi PK çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

406 hasta üzerinde yapılan bir popülasyon PK analizine dayanılarak, hafif düzeyde böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (kreatinin klirensi [CL_{cr} 60-89 mL/dk; n=149) veya orta düzeyde böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (CL_{cr} 30-59 mL/dk; n=47) gemtuzumab ozogamisin klirensi, normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarla benzer ($CL_{cr} \geq 90$ mL/dk; n=209) olmuştur. Gemtuzumab ozogamisinin PK'sı, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Klinik PK verileri, yeni tanı konmuş AML'li ≥12 aylık pediyatrik hastalarda indüksiyon tedavisi ile MYLOTARG'ın bir doz rejimini (4, 7 ve 10. günlerde 3 mg/m^2, 5 mg'lık bir flakona kadar) takiben toplanmıştır. Konjuge kalikeamisin ve toplam hP67.6 antikoru için üçüncü dozun ardından geometrik ortalama EAA_{tau} ve C_{maks} ile ölçülen maruziyetler sırasıyla 777.300 pg.saat/mL ve 24.340 pg/mL; 46.500 ng.saat/mL ve 1.336 ng/mL olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlı doz toksisitesi

En önemli toksik etkiler, karaciğer, kemik iliği ve lenfoid organlar, hematoloji parametreleri (düşük RBC kütle ve WBC sayıları, ağırlıklı olarak lenfositler), böbrek, göz ve erkek ile dişi üreme organlarında meydana gelmiştir. Sıçanlarda karaciğer, böbrek ve erkek üreme organları ve maymunlarda lenfoid dokular üzerindeki etkiler (EAA_{168}'e göre 3 mg/m^2 değerindeki üçüncü insan dozundan sonra insan klinik maruziyetinin, sıçanlar için yaklaşık 18 katı ve maymunlar için 36 katı) geri dönüşlü olmamıştır. 12 haftalık çalışmada maymunlarda dişi üreme organları ve göz üzerindeki etkiler advers etkilerdir (EAA_{168}'e göre, 3 mg/m^2 değerindeki üçüncü insan dozundan sonra insan klinik maruziyetinin sırasıyla yaklaşık 193 ve 322 katı). Hayvanlarda görülen geri dönüşsüz bulguların insanlar üzerindeki geçerliliği belirsizdir. Hayvanlarda, MYLOTARG uygulandıktan sonra sinir sistemi etkileri gözlenmemiştir. Diğer antikor-kalikeamisin konjugatlarıyla, sıçanlarda sinir sistemi değişiklikleri belirlenmiştir.

Genotoksisite

Gemtuzumab ozogamisinin klastojenik olduğu saptanmıştır. Bu, kalikeamisinin ve diğer enedin antitümör antibiyotiklerinin bilinen DNA kırılmalarını indükleme etkisi ile tutarlı bir sonuçtur. N-asetil-gama-kalikeamisin DMH'nin (salınan sitotoksin) mutajenik ve klastojenik olduğu saptanmıştır.

Karsinojenisite

Gemtuzumab ozogamisin ile resmi karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır. Toksisite çalışmalarında, insanda üçüncü 3 mg/m^2 dozu uygulandıktan sonra EAA_{168}'e göre insanın klinik olarak maruz kaldığı ilacın yaklaşık 54 katına maruziyette sıçanların karaciğerlerinde prenoeplastik lezyonlar (minimum ile hafif arası oval hücre hiperplazisi) meydana gelmiştir. Maymunlarda ise, insanda üçüncü 3 mg/m^2 dozu uygulandıktan sonra EAA_{168}'e göre insanın klinik olarak maruz kaldığı ilacın yaklaşık 115 katına kadar maruziyette, preneoplastik ya da neoplastik lezyon gözlenmemiştir. Hayvanlarda görülen bu geri dönüşsüz bulguların insanlar üzerindeki geçerliliği belirsizdir.

Reprodüktif toksisite

Bir dişi sıçan fertilite çalışmasında, maternal toksisite varlığında (insanda üçüncü 3 mg/m^2 dozu uygulandıktan sonra EAA_{168}'e göre insanın klinik olarak maruz kaldığı ilacın yaklaşık 9,7 katı) corpus luteum sayısında hafif bir azalma ve artmış embriyoletalite gözlenmiştir. 12 haftalık çalışmada, dişi maymunların üreme sistemi üzerinde etkiler gözlenmiştir (over, ovidükt, uterus ve serviks atrofisi; 3 mg/m^2 değerindeki üçüncü dozdan sonraki insan klinik maruziyetinin yaklaşık 193 katı).

Bir erkek fertilite çalışmasında, erkek üremesi üzerindeki etkiler, düşük spermatogoni ve spermatositler, testiküler spermatidlerde ve epididimal spermde azalmalar, spermatidlerde nükleus boşluğu oluşumunu ve/veya dev hücre görülmesini içermiştir. Ek bulgular, testisler, epididimler, meme bezi ve fertilite üzerindeki etkiler şeklindedir. Erkek sıçanlar, doz uygulanmayan 9 haftalık süreden sonra tekrar çiftleştirildiğinde testislerinde, sperm ve fertilite üzerindeki etkiler daha kötü olmuş, ancak düşmüş olan spermatosit ve spermatogoni sayılarında kısmi toparlanma olmuştur. Erkek sıçanların üreme organları üzerindeki etkiler, geri dönüşsüz veya kısmen geri dönüşlü olmuştur (bkz. Bölüm 4.6). Maymunlarda erkek üremesi üzerine etkiler (testisler, epididimler, meni keseleri), 3 mg/m^2 değerindeki üçüncü dozun ardından insan klinik maruziyetinin yaklaşık 66 katında gözlenmiştir.

Bir embriyo-fetal toksisite çalışmasında, daha düşük fetal vücut ağırlığı, daha yüksek fetal eğri kaburga sıklığı ve daha düşük fetal iskelet osifikasyon sıklığı gözlenmiştir. Yüksek embriyoletalite ve fetal morfolojik anormallikler arasında parmaklarda malformasyonlar, aort arkı yokluğu, üst ekstremitelerdeki uzun kemiklerde anomaliler, biçimsiz skapula, vertebral centrum yokluğu ve sternum kemiklerinde erime görülmüştür. Maternal toksisite varlığında yüksek embriyoletalite de gözlenmiştir. Embriyo-fetal etkiler ile ilişkilendirilen en düşük doz, insanda üçüncü 3 mg/m^2 dozu uygulandıktan sonra EAA_{168}'e göre insanın klinik olarak maruz kaldığı ilacın yaklaşık 9,7 katı ile ilişkili bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Dekstran 40
Sükroz
Sodyum klorür
Monobazik sodyum fosfat monohidrat
Dibazik sodyum fosfat, susuz

6.2 Geçimsizlikler

İlaçların birbirleriyle geçimlilik çalışmalarının bulunmadığı durumlarda, bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon
60 ay.

Sulandırılmış ve seyreltilmiş çözelti
Sulandırılmış ve seyreltilmiş MYLOTARG çözeltileri ışıktan korunmalı ve hemen kullanılmalıdır. Sulandırılmış veya seyreltilmiş çözeltiyi dondurmayınız.
Ürün hemen kullanılamıyorsa;

- Sulandırmanın ardından, orijinal flakonda 16 saate kadar buzdolabında (2°C-8°C) veya oda sıcaklığında (30°C'nin altında) 3 saate kadar saklanabilir.
- Seyreltilmiş çözelti, buzdolabında (2°C-8°C) 18 saate kadar ve oda sıcaklığında (30ºC'nin altında) 6 saate kadar saklanabilir. Bu süre, oda sıcaklığında (30ºC'nin altında), seyreltilmiş çözeltinin hazırlanması, gerekirse dengelenmesi ve hastaya uygulanması için gereken süreyi içerir. Seyreltilmiş çözeltinin hazırlanmasından uygulamaya kadar olan süre 24 saati aşmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C-8°C) saklayın.
Dondurmayın.
Işıktan korumak için flakonu orijinal kutusunun içinde saklayın.

Sulandırma ve seyreltme sonrası saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

5 mg gemtuzumab ozogamisin içeren, bütil kauçuk tıpalı ve geçme kapaklı sıkıştırmalı başlıklı amber renkli Tip 1 cam flakon.
Her kutuda 1 flakon bulunur.

6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Sulandırma ve seyreltme prosedürleri için uygun aseptik tekniği kullanın. MYLOTARG, ışığa karşı hassastır ve sulandırma, seyreltme ve uygulama esnasında morötesi ışığa karşı korunmalıdır.

Sulandırma

- Gerekli MYLOTARG dozunu (mg) hesaplayın.
- Sulandırmadan önce, flakonun yaklaşık 5 dakika oda sıcaklığına (30°C'nin altında) ulaşmasını bekleyin. Tek kullanımlık 1 mg/mL gemtuzumab ozogamisin çözeltisi elde etmek için, her bir 5 mg'lık flakonu 5 mL enjeksiyonluk su ile sulandırın.
- Çözünmeye yardımcı olmak için flakonu nazikçe çevirin. Çalkalamayın.
- Sulandırılmış çözeltiyi partikül ve renk bozukluğu açısından inceleyin. Sulandırılmış çözelti, küçük beyaz ile beyazımsı, opak ile yarı saydam arası ve amorf ile lif benzeri arası partiküller içerebilir.
- MYLOTARG, bakteriyostatik koruyucu maddeler içermez.

- Sulandırılmış çözelti hemen kullanılamıyorsa, orijinal flakonda 16 saate kadar buzdolabında (2°C-8°C) veya oda sıcaklığında (30°C'nin altında) 3 saate kadar saklanabilir. Işıktan koruyun ve dondurmayın.

Seyreltme
- Hastanın vücut yüzey alanına göre uygun dozu elde etmek üzere gerekli sulandırılmış çözelti hacmini hesaplayın. Bir enjektör kullanarak bu miktarda ürünü flakondan çekin. MYLOTARG flakonları, fazla dolum olmadan 5 mg tıbbi ürün içerir. Yönlendirildiği gibi 1 mg/mL konsantrasyona sulandırıldığında, flakonun ekstrakte edilebilir içeriği 4,5 mg'dir (4,5 mL). Işıktan koruyun. Flakonda kalan kullanılmamış sulandırılmış çözeltiyi atın.
- Dozlar, aşağıdaki yönergelere göre 0,075 mg/mL ila 0,234 mg/mL arasında bir konsantrasyon elde edilmek üzere karıştırılmalıdır:
    - 3,9 mg'den düşük dozlar, enjektörle uygulanmak üzere hazırlanmalıdır. Sulandırılmış MYLOTARG çözeltisini, 9 mg/L (% 0,9) enjeksiyon için sodyum klorür içeren bir enjektöre ekleyerek 0,075 mg/mL ila 0,234 mg/mL arasında son konsantrasyon elde edin. Işıktan koruyun.
    - 3,9 mg veya üstü dozlar, 9 mg/mL'lik (% 0,9) uygun sodyum klorür hacimli enjeksiyonluk çözelti içeren bir enjektör ya da IV torbası içinde seyreltilerek, 0,075 mg/mL ila 0,234 mg/mL arasında son konsantrasyon elde edilmelidir. Işıktan koruyun.
- Seyreltilmiş çözeltiyi karıştırmak için infüzyon kabını nazikçe ters çevirin. Çalkalamayın.
- 9 mg/mL (% 0,9) enjeksiyon için sodyum klorür çözeltisiyle seyreltildikten sonra, MYLOTARG çözeltisinin infüzyonu hemen yapılmalıdır. Hemen kullanılmayacaksa, 18 saate kadar buzdolabında (2°C-8°C) ve 6 saate kadar oda sıcaklığında (30°C'nin altında) saklanabilir. Bu süre, oda sıcaklığında (30ºC'nin altında), seyreltilmiş çözeltinin hazırlanması, gerekirse dengelenmesi ve hastaya uygulanması için gereken süreyi içerir. Seyreltilmiş çözeltinin hazırlanmasından uygulamasına kadar olan süre 24 saati aşmamalıdır. Işıktan koruyun ve dondurmayın.
- İnfüzyon kabının DEHP'li polivinil klorür (PVC), etilen vinil asetat (EVA) veya polyolefinden (polipropilen ve/veya polietilen) yapılmış olması önerilir.

Uygulama
- Seyreltilmiş çözelti filtre edilmelidir. MYLOTARG infüzyonu için, hat içi (inline), düşük protein bağlayıcı 0,2 mikron polietersülfon (PES) filtre kullanılmalıdır.
- Enjektörle uygulanan dozlar, hat içi (inline), düşük protein bağlayıcı 0,2 mikron polietersülfon (PES) filtreli küçük gözenekli infüzyon hatları (mikro tüp) aracılığı ile uygulanmalıdır.
- İnfüzyon sırasında, intravenöz torba veya enjektörlerin, ışık (morötesi ışık dahil) blokaj kapağı kullanılarak ışıktan korunması gerekir. İnfüzyon hattının ışıktan korunması gerekmez.
- Seyreltilmiş çözeltinin 2 saat süre ile infüzyonu yapılır. İnfüzyon işlemi, seyreltilmiş çözeltinin oda sıcaklığında (30°C'nin altında) tutulabilmesi için izin verilen süre olan 6 saatten önce tamamlanmalıdır.
- PVC'den (DEHP içeren veya DEHP içermeyen), poliüretan veya polietilenden yapılmış infüzyon hatları önerilir.

MYLOTARG'ı diğer tıbbi ürünlerle karıştırmayın ya da diğer ürünlerle birlikte infüzyon şeklinde uygulamayın.

Seyreltme, saklama ve infüzyon bilgileri için, ayrıca, bkz. Bölüm 6.3.

Ürünün atılması

Antikanser tıbbi ürünleri için belirlenen toksik atık imha prosedürleri kullanılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/294

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.09.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

12.11.2025