

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MYLOTARG 5 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit sisaldab 5 mg gemtuzumabosogamitsiini.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist (vt lõik 6.6) sisaldab kontsentreeritud lahus 1 mg/ml gemtuzumabosogamitsiini.

Gemtuzumabosogamitsiin on antikeha-ravimi konjugaat (*antibody-drug conjugate*, ADC), mis koosneb CD33 vastu suunatud monoklonaalsest antikehast (hP67.6; rekombinantne humaniseeritud immunoglobuliin [Ig]G4-kapa antikeha, mis on toodetud imetaja rakukultuuris kasvatatud NS0 rakkudes) ja sellega kovalentselt seotud tsütotoksilisest ainek N-atsetüülgammaamkalahheemütsiinist.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge kuni valkjas paakunud pulber või pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

MYLOTARG on näidustatud kombinatsioonraviks koos daunorubitsiini ja tsütarabiiniga 15-aastastele ning vanematele patsientidele, kellel on varem ravimata, *de novo* CD33-positiivne äge müeloidne leukeemia (*acute myeloid leukaemia*, AML), välja arvatud äge promüelotsüütne leukeemia (*acute promyelocytic leukaemia*, APL) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

MYLOTARGi peab manustama vähivastaste ravimpreparaatide kasutamises kogunud arsti järelevalve all ja keskkonnas, kus on tagatud elustamisvahendite kohene kättesaadavus.

MYLOTARGi tohib kasutada üksnes nendel patsientidel, kes on sobivad intensiivseks induktsioonkeemiaraviks.

Infusiooniga seotud sümptomite leevendamiseks on soovitatav 1 tund enne annuse manustamist eelravi kortikosteroidide, antihistamiinide ja atseetaminofeeniga (või paratsetamooliga) (vt lõik 4.4).

Tuumori lüüsisega seotud hüperurikeemia ennetamiseks tuleb kasutusele võtta sobivad meetmed, nt hüdratsioon. Hüperurikeemia raviks tuleb kasutada antihüperurikeemilist ravi või muid hüperurikeemiat leevendavaid ravimeid (vt lõik 4.4).

Annustamine

Induktsioonravi

MYLOTARGi soovitatav annus on 3 mg/m²/annus (maksimaalselt kuni üks 5 mg viaal), mida infundeeritakse 2 tunni jooksul 1., 4. ja 7. päeval koos daunorubitsiiniga annuses 60 mg/m²/ööpäevas,

mida infundeeritakse 30 minuti jooksul 1. päevast kuni 3. päevani, ning tsütarabiiniga annuses 200 mg/m²/ööpäevas, mida manustatakse püsiinfusioonina 1. päevast kuni 7. päevani.

Kui on vaja teist induktsioonravi tsükli, siis ei tohi MYLOTARGi manustada teise induktsioonravi ajal. Induktsioonravi teise tsükli ajal tohib manustada ainult daunorubitsiini ja tsütarabiini, mille soovitatavad annused on järgmised: 35 mg/m² daunorubitsiini ööpäevas 1. ja 2. päeval ning 1 g/m² tsütarabiini iga 12 tunni järel 1. päevast kuni 3. päevani.

Konsolideeriv ravi

Patsientidele, kes saavutavad pärast induktsioonravi täieliku remissiooni, mida määratletakse järgmiselt: vähem kui 5% blaste normaalse rakulise koostisega luuüdis ja neutrofiilide absoluutarv rohkem kui $1,0 \times 10^9$ rakku/l, trombotsüütide arv perifeerses veres $100 \times 10^9/l$ või rohkem (vereülekande puudumisel), on soovitatav järgmine raviskeem: kuni 2 konsolideeriva ravi tsükli intravenoosse daunorubitsiini (60 mg/m² 1 ööpäeva jooksul [esimene tsükkel] või 2 ööpäeva jooksul [teine tsükkel]) kombinatsioonis intravenoosse tsütarabiiniga (1 g/m² 12 tunni jooksul, manustatuna 2-tunniste infusioonidena 1. päevast kuni 4. päevani) ja koos intravenoosse MYLOTARGiga (3 mg/m²/annus, infundeerituna 2 tunni jooksul, kuni maksimaalse annuseni (5 mg vial 1. päeval)).

Tabel 1. MYLOTARGi raviskeemid kombinatsioonis keemiaraviga

Ravikuur	MYLOTARG	Daunorubitsiin	Tsütarabiin
Induktsioonravi ^a	3 mg/m ² /annus (maksimaalselt kuni üks 5 mg vial) 1., 4. ja 7. päeval	60 mg/m ² /ööpäevas 1. päevast kuni 3. päevani	200 mg/m ² /ööpäevas 1. päevast kuni 7. päevani
Teine induktsioonravi (vajadusel)	MYLOTARGi ei tohi manustada teise induktsioonravi ajal.	35 mg/m ² ööpäevas 1. ja 2. päeval	1 g/m ² /iga 12 tunni järel 1. päevast kuni 3. päevani
Konsolideeriva ravi 1. tsükkel ^{a,b}	3 mg/m ² /annus (maksimaalselt kuni üks 5 mg vial) 1. päeval	60 mg/m ² /ööpäevas 1. päeval	1 g/m ² /iga 12 tunni järel 1. päevast kuni 4. päevani
Konsolideeriva ravi 2. tsükkel ^{a,b}	3 mg/m ² /annus (maksimaalselt kuni üks 5 mg vial) 1. päeval	60 mg/m ² /ööpäevas 1. päevast kuni 2. päevani	1 g/m ² /iga 12 tunni järel 1. päevast kuni 4. päevani

^a. Annuste kohandamise kohta vt tabel 3 ja tabel 4.

^b. Patsientidele, kes saavutavad induktsioonravi järgselt täieliku remissiooni.

Annuse ja raviskeemi kohandamine

Raviskeemi kohandamine hüperleukotsütoosi korral

Hüperleukotsütoosse (leukotsüütide arv $\geq 30\,000/mm^3$) AML-iga patsientidel on 48 tundi enne MYLOTARGi manustamist soovitatav vähendada perifeersete leukotsüütide arvu (tsütoreduktsioon), kasutades leukafereesi, suukaudset hüdroksüureat või tsütarabiini koos hüdroksüureaga või ilma.

Kui leukoreduktsiooniks kasutatakse tsütarabiini kas koos hüdroksüureaga või ilma patsientidel, kes põevad varem ravimata *de novo* hüperleukotsütooset AML-i, mida ravitakse MYLOTARGiga osana kombinatsioonravist, tuleb kasutada järgmist kohandatud raviskeemi (tabel 2):

Tabel 2. Raviskeemi kohandamine hüperleukotsütoosi ravimisel tsütarabiiniga

Tsükkel	MYLOTARG	Daunorubitsiin	Tsütarabiin	Hüdroksüüurea
Induktsioonravi ^a	3 mg/m ² /annus (maksimaalselt kuni üks 5 mg viaal) 3., 6. ja 9. päeval	60 mg/m ² /ööpäevas 3. päevast kuni 5. päevani	200 mg/m ² /ööpäevas 1. päevast kuni 7. päevani	1. päev (vastavalt tavapärasele meditsiinipraktikale)

Annusesoovitused konsolideeriva ravi tsükliks vt tabel 1.

^a. Lisateavet annuste kohandamise kohta vt tabel 3 ja tabel 4.

Annuse kohandamine ravimi kõrvaltoimete korral

MYLOTARGi annuste kohandamisel tuleb lähtuda individuaalsest ohutusest ja taluvusest (vt lõik 4.4). Mõne ravimiga seotud kõrvaltoime ravimisel võib vajalikuks osutada MYLOTARGi manustamise ajutine katkestamine või lõplik ärajätmine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Annuste kohandamise suunised hematoloogilise toksilisuse korral on toodud tabelis 3 ja mittehmatoloogilise toksilisuse korral tabelis 4.

Tabel 3. Annuse kohandamine hematoloogilise toksilisuse korral

Hematoloogiline toksilisus	Annuse kohandamine
Püsiv trombotsütopeenia (trombotsüütide arv konsolideeriva ravi tsükli plaanilisel alguskuupäeval: < 100 000/mm ³)	<ul style="list-style-type: none"> Konsolideeriva ravi tsükkel tuleb edasi lükata. Kui trombotsüütide arv taastub 14 päeva jooksul pärast konsolideeriva ravi tsükli plaanilist alguskuupäeva tasemele $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$: alustage konsolideerivat ravi (vt kirjeldus tabelis 1). Kui trombotsüütide arv taastub 14 päeva jooksul pärast konsolideeriva ravi tsükli plaanilist alguskuupäeva tasemele vahemikus $< 100\ 000/\text{mm}^3$ ja $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$: MYLOTARGi ei tohi uuesti kasutusele võtta ja konsolideeriva ravina tuleb kasutada ainult daunorubitsiini ja tsütarabiini. Kui trombotsüütide arv püsib väärtusel $< 50\ 000/\text{mm}^3$ kauem kui 14 päeva, tuleb konsolideeriv ravi uuesti üle vaadata ning patsiendi seisundi uuesti hindamiseks tuleb võtta luuüdi aspiraati.
Püsiv neutropeenia	<ul style="list-style-type: none"> Kui neutrofiilide arv ei taastu 14 päeva jooksul pärast konsolideeriva ravi tsükli plaanilist alguskuupäeva (14 päeva pärast hematoloogilist taastumist eelmisest kuurist) tasemele rohkem kui $500/\text{mm}^3$, tuleb MYLOTARGi manustamine lõpetada (ärge manustage MYLOTARGi konsolideeriva ravi tsükliks).

Tabel 4. Annuse kohandamine mittehematoloogilise toksilisuse korral

Mittehematoloogiline toksilisus	Annuse kohandamine
VOD/SOS	Lõpetage MYLOTARGi kasutamine (vt lõik 4.4).
Üldbilirubiin $> 2 \times \text{ULN}$ ja ASAT ja/või ALAT $> 2,5 \times \text{ULN}$	Viivitage MYLOTARGi iga annuse manustamisega seni, kuni üldbilirubiin on taastunud väärtusele $\leq 2 \times \text{ULN}$ ning ASAT ja ALAT väärtusele $\leq 2,5 \times \text{ULN}$. Kaaluge annuse vahele jätmist kui viivitus järjestikuste infusioonide vahel on rohkem kui 2 päeva.
Infusiooniga seotud reaktsioonid	Katkestage infundeerimine ja võtke kasutusele sobivad ravimeetmed, lähtuvalt sümptomite raskusastmest. Patsiente tuleb jälgida seni, kuni nähud ja sümptomid on täielikult taandunud ning infundeerimisega võib jätkata. Raskete või eluohtlike infusioonireaktsioonide korral kaaluge ravi lõplikku ärajätmist (vt lõik 4.4).
Muu raske või eluohtlik mittehematoloogiline toksilisus	Viivitage MYLOTARGi raviga kuni taastub kerge raskusaste. Kaaluge annuse vahele jätmist kui viivitus järjestikuste infusioonide vahel on rohkem kui 2 päeva.

Lühendid: ALAT =alaniinaminotransferaas; ASAT = aspartaaminotransferaas; SOS = sinusoidse obstruktsiooni sündroom, ULN = normi ülemine piir; VOD = venooklusiivne haigus

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Algannuse kohandamine ei ole vajalik patsientidel, kelle maksakahjustuse määratlemisel lähtutakse järgmistest näitajatest: üldbilirubiin $\leq 2 \times \text{ULN}$ ja ASAT/ALAT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$. MYLOTARGi iga annusega tuleb oodata seni, kuni üldbilirubiin on taastunud väärtusele $\leq 2 \times \text{ULN}$ ning ASAT ja ALAT väärtusele $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (vt tabel 4, lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole MYLOTARGi uuritud. MYLOTARG ei eritu neerude kaudu ning raske neerukahjustusega patsientide farmakokineetika kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Eakad

Eakatel (vanuses ≥ 65 aastat) ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

MYLOTARGi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 15 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

MYLOTARG on intravenoosseks kasutamiseks ja see tuleb enne manustamist muuta manustamiskõlblikuks ja lahjendada (vt lõik 6.6). Manustamiskõlblikuks muutmisel kontsentratsioonile 1 mg/ml on viaalist eraldatav kogus 4,5 mg (4,5 ml). Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahus tuleb manustada 2 tunnise intravenoosse infusioonina, mille kestel tuleb patsienti hoolikalt jälgida (sh pulss, vererõhk ja kehatemperatuur). MYLOTARGi ei tohi manustada intravenoosse süste ega boolusena (vt lõik 6.6).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Hepatotoksilisus, sh venooklusiivne maksahaigus / sinusoidse obstruktsiooni sündroom (VOD/SOS)

MYLOTARGiga ravitud patsientidel on teatatud hepatotoksilisuse juhtudest, sh eluohtlikest ja mõnikord surmaga lõppenud VOD/SOS juhtudest (vt lõik 4.8).

Potentsiaalsete riskitegurite analüüsi andmeil on täiskasvanud patsientidel, kes said enne või pärast hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist MYLOTARGi monoterapiat, ja mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel suurem VOD tekkerisk (vt lõik 4.8).

VOD/SOS tekkeriski tõttu tuleb kõiki patsiente hoolikalt jälgida VOD/SOS nähtude ja sümptomite osas, mis võivad olla muu hulgas järgmised: ALAT, ASAT ja üldbilirubiini sisalduse ning aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, mida tuleb jälgida enne MYLOTARGi iga annuse manustamist; hepatomegalia (mis võib olla valulik); kehakaalu kiire tõus ja astsiit. Ainult üldbilirubiini jälgimine ei pruugi aidata tuvastada kõiki VOD/SOS tekkeriskiga patsiente. Patsiente, kelle maksafunktsiooni analüüsides ilmneb kõrvalekaldeid, tuleb sagedamini jälgida maksafunktsiooni analüüsides esinevate kõrvalekallete ning hepatotoksilisuse kliiniliste nähtude ja sümptomite osas. Hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamisega jätkavatel patsientidel on soovitatav asjakohane protseduurijärgne maksafunktsiooni analüüsitulemuste jälgimine. VOD ja hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamise aja vahel ei leitud monoterapias kasutatavate MYLOTARGi suuremate annustega võrreldes kindlat seost, kuid uuringu ALFA-0701 alusel on MYLOTARGi viimase annuse ning hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamise vaheline soovituslik intervall kaks kuud.

Hepatotoksilisuse nähtude ja sümptomite ravi võib nõuda manustamise katkestamist või MYLOTARG ravi lõpetamist (vt lõik 4.2). Patsientidel, kellel tekib VOD/SOS, tuleb MYLOTARG ravi lõpetada ning neid tuleb ravida vastavalt tavapärasele meditsiinipraktikale.

Infusiooniga seotud reaktsioonid (sh anafülaksia)

Kliinilistes uuringutes teatati infusiooniga seotud reaktsioonidest, sh anafülaksiast (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on teatatud surmaga lõppenud infusiooniga seotud reaktsioonidest. Infusiooniga seotud reaktsioonide nähud ja sümptomid võivad olla muu hulgas palavik ja külmavärinad, harvemini hüpotensioon, tahhükardia ja respiratoorsed sümptomid, mis võivad tekkida esimese 24 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. MYLOTARGi tuleb infundeerida hoolika kliinilise järelevalve all, jälgides muu hulgas pulssi, vererõhku ja kehatemperatuuri. 1 tund enne MYLOTARGi annuse manustamist on soovitatav alustada eelravi kortikosteroidide, antihistamiinide ja atsetaminofeeniga (või paratsetamooliga) (vt lõik 4.2). Raskele reaktsioonile viitavate nähtude ilmnemisel, eelkõige düspnoe, bronhospasmi või kliiniliselt olulise hüpotensiooni tekkimisel tuleb infundeerimine peatada. Patsiente tuleb jälgida seni, kuni nähud ja sümptomid on täielikult taandunud. Anafülaksia nähtude või sümptomite, sh raskete respiratoorsete sümptomite või kliiniliselt olulise hüpotensiooni tekkimisel tuleb tõsiselt kaaluda ravi lõpetamist (vt lõik 4.2).

Müelosupressioon

Kliinilistes uuringutes teatati neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, febrilise neutropeenia, lümfopeenia ja pantsütopeenia juhtudest, millest mõned olid mõnikord eluohtlikud või lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Neutropeenia ja trombotsütopeeniaga seotud tüsistused võivad olla

muu hulgas vastavalt infektsioonid ja veritsused/hemorraagia. Teatati infektsioonidest ja veritsuse/hemorraagia juhtudest, millest mõned olid eluohtlikud või lõppesid surmaga.

Enne MYLOTARGi iga annuse manustamist tuleb jälgida kogu verepilti. Ravi ajal tuleb patsiente jälgida infektsiooninähtude ja -sümptomite, veritsuse/hemorraagia ja muude müelosupressiooni ilmingute osas. Ravi ajal ja ravijärgselt on näidustatud rutiinsed kliinilised ja laboratoorsed järelevalveuuringud.

Raske infektsiooni, veritsuse/hemorraagia või muude müelosupressiooni ilmingutega, sh raske neutropeenia või püsiva trombotsütopeeniaga patsientide ravimiseks võib vajalikuks osutuda manustamise edasilükkamine või MYLOTARG-ravi lõpetamine (vt lõik 4.2).

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Kliinilistes uuringutes teatati TLS-ist (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on teatatud ägeda neerupuudulikkuse tüsistusena tekkinud TLS-i surmaga lõppenud juhtudest. Hüperleukotsütoosse AML-iga patsientidel tuleb TLS-i indutseerimisriski vähendamiseks enne MYLOTARGi manustamist kaaluda perifeersete leukotsüütide arvu langetamist väärtusele alla 30 000/mm³; selleks võib kasutada hüdroksüüreat või leukafereesi (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb jälgida TLS-i nähtude ja sümptomite osas ning ravida vastavalt tavapärasele meditsiinipraktikale. Tuumori lüüsiga seotud hüperurikeemia ennetamiseks tuleb võtta kasutusele sobivad meetmed, nt hüdratsioon, hüperurikeemia vastased ained (nt allopurinool) või muud hüperurikeemiat leevendavad ravimid (nt rasburikaas).

Kõrvaltoimete tekkeriskile viitava tsütogeneetikaga AML

MYLOTARGi toime ulatust on näidatud AML-iga patsientidel, kelle tsütogeneetika on soodne või keskmisele kõrvaltoimete tekkeriskile viitav; koos kahtlusega efektiivsuse suhtes ebasoodsa tsütogeneetikaga patsientidel (vt lõik 5.1). Esmakordselt diagnoositud *de novo* AML-iga patsientidel, kes saavad MYLOTARGi kombinatsioonravi koos daunorubiiniga ja tsütarabiiniga, tuleb pärast tsütogeneetika analüüside tulemuste kättesaamist hinnata, kas MYLOTARGiga ravi jätkamise potentsiaalne kasu kaalub üles konkreetsele patsiendile kohalduvad riskid (vt lõik 5.1).

Rasestumisvastased vahendid

Fertiilses eas naisi või fertiilses eas naiste partnereid tuleb juhendada MYLOTARG-ravi ajal ja vähemalt 7 kuud (naised) või 4 kuud (mehed) pärast viimase annuse saamist kasutama kahte efektiivset rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.6).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravimit võib olla vaja naatriumi sisaldavate lahustega manustamiseks täiendavalt ette valmistada (vt lõigud 4.2 ja 6.6) ja sellega tuleb arvestada patsiendile kõigist allikatest manustatava summaarse naatriumikoguse hindamisel.

4.5 Koostoimed ravimitega ja muud koostoimed

MYLOTARGiga ei ole ravimite koostoimete kliinilisi uuringuid läbi viidud. Olemasolevad andmed *in vitro* uuringute kohta, vt lõik 5.2.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Fertiilses eas naised tuleb juhendada MYLOTARG-ravi ajal rasestumisest hoiduma.

Fertiilses eas naised või fertiilses eas naiste partnereid tuleb juhendada MYLOTARG-ravi ajal ja vähemalt 7 kuud (naised) või 4 kuud (mehed) pärast viimase annuse saamist kasutama kahte efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Rasedus

Gemtuzumabosogamitsiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

MYLOTARGi tohib raseduse ajal kasutada ainult sel juhul, kui loodetav kasu emale ületab võimaliku riski lootele. Rasedaid naised või gemtuzumabosogamitsiini saamise ajal rasestuvaid patsiente või ravitavaid meessoost patsiente, kelle partner on rase, tuleb teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Gemtuzumabosogamitsiini või selle metaboliitide eritumise kohta rinnapiima ja toime kohta imetatavale lapsele või piimaloomele andmed puuduvad. Ravimi kõrvaltoimete tekkeriski tõttu imetatavatel lastel ei tohi naised MYLOTARGiga ravi ajal ning vähemalt 1 kuu pärast viimase annuse saamist rinnaga toita (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Patsientide fertiilsuse kohta andmed puuduvad. Mittekliiniliste andmete põhjal võib ravi gemtuzumabosogamitsiiniga kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3). Nii mehed kui naised peavad otsima enne ravi fertiilsuse säilitamise alast abi.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MYLOTARG mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal MYLOTARGiga võib esineda väsimust, pearinglust ja peavalu (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

MYLOTARGi üldine ohutusprofiil põhineb kombinatsioonraviuuringus ALFA-0701 osalenud AML-iga patsientide andmetel, monoterapiauuringute andmetel ning turuletulekujärgsel kogemusel. Kombinatsioonraviuuringus hõlmasid ravist tingitud valitud kõrvaltoimete ohutusandmed, mida peeti MYLOTARGi ohutusprofiili mõistmise seisukohast kõige olulisemateks, kõiki hemorraagiaste raskusastmeid, kõiki VOD raskusastmeid ja raskeid infektsioone. Kõiki neid ravist tingitud kõrvaltoimeid peeti ravimi kõrvaltoimeteks. Kuna kogutud andmeid on piiratud hulgal, on tabelis 5 esitatud kombinatsiooniraviuuringust saadud laboratoorsed andmed. Tabelis 6 on esitatud fraktsioneerimata raviskeemiga tehtud monoterapiauuringutest (uuringud 201/202/203) ning turuletulekujärgse kogemuse käigus saadud andmed ja allolevates lõikudes on esitatud fraktsioneeritud raviskeemiga tehtud monoterapiauuringust B1761031 saadud andmed ravimi kõrvaltoimete kohta, mis annavad täieliku ülevaate ravimi kõrvaltoimete olemusest.

Kombinatsioonraviuuringus ALFA-0701 olid ravimi kliiniliselt olulised tõsised kõrvaltoimed hepatotoksilisus, sh VOD/SOS (3,8%), hemorraagia (9,9%), raske infektsioon (41,2%) ja tuumori lüüsi sündroom (1,5%). Monoterapiauuringutes (uuringud 201/202/203) hõlmasid ravimi kliiniliselt

olulised tõsised kõrvaltoimed ka infusiooniga seotud reaktsioone (2,5%), trombotsütopeeniat (21,7%) ja neutropeeniat (34,3%). Monoteraapiauuringus B1761031 hõlmasid kliiniliselt olulised tõsised ravimi kõrvaltoimed infektsiooni (30,0%), febrilset neutropeeniat (22,0%), pürektsiat (6,0%), hemorraagiat (4,0%), trombotsütopeeniat (4,0%), aneemiat (2,0%) ja tahhükardiat (2,0%).

Kombinatsioonraviuuringus kõige sagedamini esinenud ravimiga seotud kõrvaltoimed (> 30%) olid hemorraagia ja infektsioon. Monoteraapiauuringutes (uuringud 201/202/203) olid kõige sagedamini esinenud ravimiga seotud kõrvaltoimete (> 30%) hulgas pürektsia, iiveldus, infektsioon, külmavärinad, hemorraagia, oksendamine, trombotsütopeenia, väsimus, peavalu, stomatiit, diarröa, ülakõhuvalu ja neutropeenia. Monoteraapiauuringus B1761031 olid kõige sagedamini esinenud ravimiga seotud kõrvaltoimete (> 30%) hulgas infektsioon (50,0%), febrilne neutropeenia (40,0%) ja hemorraagia (32,0%).

Kombinatsioonraviuuringus kõige sagedamini ($\geq 1\%$) esinenud ravimiga seotud kõrvaltoimed, mille tõttu ravi lõplikult ära jäeti, olid trombotsütopeenia, VOD, hemorraagia ja infektsioon. Monoteraapiauuringutes (uuringud 201/202/203) kõige sagedamini ($\geq 1\%$) esinenud ravimiga seotud kõrvaltoimed, mille tõttu ravi lõplikult ära jäeti, olid infektsioon, hemorraagia, hulgiorganpuudulikkus ja VOD. Monoteraapiauuringus B1761031 kõige sagedamini esinenud ravimiga seotud kõrvaltoimed, mille tõttu ravi lõplikult ära jäeti, olid infektsioon ja pürektsia.

Ravimi kõrvaltoimete koondtabel

Ravimi kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi, mis on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse kategoorias on ravimi kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5. Kombinatsioonraviuuringus (ALFA-0701) MYLOTARG-ravi saanud patsientidel esinenud valitud ravimiga seotud kõrvaltoimed**

Organsüsteemi klass Esinemissagedus Eelistermin	MYLOTARG + daunorubitsiin + tsütarabiin (N = 131)		Daunorubitsiin + tsütarabiin (N = 137)	
	Kõik raskusastmed %	III/IV raskusa ste %	Kõik raskusastmed %	III/IV raskusa ste %
	Infektsioonid ja infestatsioonid			
<i>Väga sage</i>				
Infektsioon ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Vaskulaarsed häired				
<i>Väga sage</i>				
Hemorraagia ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Maksa ja sapiteede häired				
<i>Sage</i>				
Venooklusiivne maksahaigus ^c	4,6	2,3	1,5	1,5
Uuringud***				
<i>Väga sage</i>				
Hemoglobiinisalduse langus	100	86,2	100	89,7
Trombotsüütide arv vähenenud	100	100	100	100
Leukotsüütide arv vähenenud	100	100	99,3	99,3
Lümfotsüütide (absoluut)arv vähenenud	98,5	90,7	97,8	89,6
Neutrofiilide arv vähenenud	97,7	96,1	98,5	97,0
Hüperglükeemia	92,0	19,2	91,1	17,8
Aspartaataminotransferaasi (ASAT) sisalduse suurenemine	89,2	14,0	73,9	9,0
Protrombiini aeg pikenenud	84,8	3,3	89,1	0
Aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg pikenenud	80,0	6,4	57,5	5,5
Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine	79,7	13,3	68,9	5,3
Alaniinaminotransferaasi (ALAT) sisalduse suurenemine	78,3	10,9	81,3	15,7
Bilirubiini sisalduse suurenemine	51,6	7,1	50,8	3,8
Hüperurikeemia	32,5	2,6	28,5	0

Lühendid: N = patsientide arv

*Sh surmaga lõppenud juhud.

**Selles esmakordselt diagnoositud AML-i uuringus koguti ainult valitud ohutusandmeid.

***Esinemissagedus põhineb laboratoorsetel väärtustel (raskusastmed määrati Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide versiooni 4.03 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE v4.03) kohaselt).

^a. Infektsioon on muu hulgas sepsis ja baktereemia (53,4%), seeninfektsioon (15,3%), alumiste hingamisteede infektsioon (5,3%), bakteriaalne infektsioon (9,2%), seedetrakti infektsioon (8,4%), nahainfektsioon (2,3%) ja muud infektsioonid (28,4%).

^b. Hemorraagia on muu hulgas kesknärvisüsteemi hemorraagia (3,1%), hemorraagia seedetrakti ülaosas (33,6%), hemorraagia seedetrakti alaosas (17,6%), subkutaanne hemorraagia (60,3%), muu hemorraagia (64,9%) ja epistaksis (62,6%).

^c. Venooklusiivsest maksahaigusest teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: venooklusiivne haigus ja venooklusiivne maksahaigus*.

Tabel 6. Monoteraapia* uuringutes ja turuletulekujärgselt MYLOTARG-ravi saanud patsientidel esinenud ravimiga seotud kõrvaltoimed**

Organsüsteemi klass <i>Esinemissagedus</i> Eelistermin	Kõik raskusastmed %	III/IV raskusaste %
Infektsioonid ja infestatsioonid		
<i>Väga sage</i>		
Infektsioon* ^a	68,2	32,8
Vere ja lümfisüsteemi häired		
<i>Väga sage</i>		
Febriline neutropeenia	19,1	11,6
Trombotsütopeenia* ^b	48,4	48,0
Neutropeenia ^c	30,3	29,2
Aneemia ^d	27,1	24,2
Leukopeenia ^c	26,7	26,7
<i>Sage</i>		
Pantsütopeenia ^f	5,0	4,3
Lümfopeenia ^g	3,6	3,2
Immuunsüsteemi häired		
<i>Sage</i>		
Infusiooniga seotud reaktsioon ^h	7,6	3,6
Ainevahetus- ja toitumishäired		
<i>Väga sage</i>		
Hüperglükeemia ⁱ	11,2	6,9
Söögiisu langus	27,1	6,1
<i>Sage</i>		
Tuumorilüüsi sündroom**	2,5	1,8
Närvisüsteemi häired		
<i>Väga sage</i>		
Peavalu	38,3	12,3
Südame häired		
<i>Väga sage</i>		
Tahhükardia ^j	13,0	4,3
Vaskulaarsed häired		
<i>Väga sage</i>		
Hemorraagia* ^k	67,1	23,8
Hüpotensioon ^l	20,2	14,8
Hüpertensioon ^m	17,3	10,5
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
<i>Väga sage</i>		
Düspnoe ⁿ	27,4	12,6
<i>Teadmata</i>		
Interstitsiaalne pneumoonia*		
Seedetrakti häired		
<i>Väga sage</i>		
Oksendamine	60,6	33,6
Diarröa	33,9	14,8
Ülakõhuvalu ^o	33,2	7,2
Iiveldus	71,1	39,3
Stomatiit ^p	36,1	12,3
Kõhukinnisus	25,3	5,0
<i>Sage</i>		
Astsiit	2,9	0,4
Düspepsia	8,7	1,1
Ösofagiit	1,8	0,7
<i>Teadmata</i>		
Neutropeeniline koliit*		

Organsüsteemi klass <i>Esinemissagedus</i> Eelistermin	Kõik raskusastmed %	III/IV raskusaste %
Maksa ja sapiteede häired		
<i>Väga sage</i>		
Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ^q	24,5	18,8
Hüperbilirubineemia ^r	13,0	10,5
<i>Sage</i>		
Venooklusiiivne maksahaigus ^{*s}	2,9	1,1
Hepatomegalia	2,5	0,7
Kollatõbi	2,2	1,1
Kõrvalekalded maksafunktsioonides ^t	2,5	1,4
Gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine	1,8	0,7
<i>Aeg-ajalt</i>		
Maksapuudulikkus ^{**}	0,4	0,4
Buddi-Chiari sündroom [#]	0,4	0,4
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
<i>Väga sage</i>		
Lööve ^u	19,9	5,8
<i>Sage</i>		
Erüteem ^v	9,4	2,2
Pruuritus	5,4	0,4
Neerude ja kuseteede häired		
<i>Teadmata</i>		
Hemorraagiline tsüstiit [*]		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
<i>Väga sage</i>		
Püreeksia ^w	82,7	52,3
Ödeem ^x	21,3	3,2
Väsimus ^y	41,2	11,2
Külmavärinad	67,9	17,3
<i>Sage</i>		
Hulgiorganpuudulikkus [*]	2,2	0,7
Uuringud		
<i>Väga sage</i>		
Laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine veres	16,6	7,2
<i>Sage</i>		
Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	8,7	6,1

*Sh surmaga lõppenud juhud.

**Sh turuletulekujärgse kogemuse käigus surmaga lõppenud raviimiga seotud kõrvaltoimed.

***MYLOTARG retsidiveerunud AML-i ravis (9 mg/m²) (uuringud 201/202/203).

#Üksikjuhud.

- Infektsioon on muu hulgas sepsis ja baktereemia (25,6%), seeninfektsioon (10,5%), alumiste hingamisteede infektsioon (13,0%), ülemiste hingamisteede infektsioon (4,3%), bakteriaalne infektsioon (3,6%), viirusinfektsioon (24,2%), seedetrakti infektsioon (3,3%), nahainfektsioon (7,9%) ja muud infektsioonid (19,5%). Turuletulekujärgselt teatati ka (esinemissagedus teadmata) kopsu seeninfektsioonidest, sh pulmonaalsest mükoosist ja *Pneumocystis jirovecii* tekitatud pneumooniast^{*}, ning bakteriaalsetest infektsioonidest, sh *Stenotrophomonas*'e infektsioonist.
- Trombotsütopeeniast teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: trombotsüütide arvu vähenemine ja trombotsütopeenia^{*}.
- Neutropeeniast teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: neutropeenia, granulotsütopeenia ja neutrofiilide arvu vähenemine.
- Aneemiast teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: aneemia ja hemoglobiinisisalduse langus.
- Leukopeeniast teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: leukopeenia ja leukotsüütide arvu vähenemine.
- Pantsütopeeniast teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: pantsütopeenia ja luuüdi puudulikkus.
- Lümfopeeniast teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: lümfopeenia ja lümfotsüütide arvu vähenemine.
- Infusiooniga seotud reaktsioonidest teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: infusiooniga seotud reaktsioon, urtikaaria, ülitundlikkus, bronhospasm, ülitundlikkus ravimitele ja urtikaaria süstekohas[#].
- Hüperglükeemiast teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: hüperglükeemia ja glükoosisalduse tõus veres[#].
- Tahhükardiast teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: tahhükardia, siinustahhükardia, südame löögisageduse kiirenemine[#] ja supraventrikulaarne tahhükardia[#].

- k. Hemorraagiad on muu hulgas kesknärvüsteemi hemorraagia (5,1%), hemorraagia seedetrakti ülaosas (21,3%), hemorraagia seedetrakti alaosas (15,2%), subkutaanne hemorraagia (28,5%), muu hemorraagia (32,9%) ja epistaksis (28,5%).
- l. Hüpotensioonist teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: hüpotensioon ja vererõhu langus.
- m. Hüpertensioonist teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: hüpertensioon ja vererõhu tõus.
- n. Düspnoest teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: düspnoe ja pingutusdüspnoe.
- o. Kõhuvalu teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: kõhuvalu, valu alakõhus, valu ülakõhus, ebamugavustunne kõhus ja kõhupiirkonna tundlikkus.
- p. Stomatiidist teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: limaskesta põletik, orofarüngeaalne valu, stomatiit, suuhaavand, valu suus, villid suu limaskestal, aftoosne stomatiit, keelehaavandid, glossodüünia, suu limaskesta erüteem, glossiit[#] ja orofarüngeaalsed villid[#].
- q. Transaminaaside aktiivsuse suurenemisest teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: transaminaaside aktiivsuse suurenemine, hepatotsellulaarne vigastus,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.
- r. Hüperbilirubineemiast teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: bilirubiini sisalduse suurenemine veres ja hüperbilirubineemia.
- s. Venooklusiivsest maksahaigusest teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: venooklusiivne haigus ja venooklusiivne maksahaigus[#].
- t. Maksafunktsiooni häiretest teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides ja maksafunktsiooni häired.
- u. Lööbest teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: lööve, dermatiit[#], allergiline dermatiit[#], bulloosne dermatiit, kontaktdermatiit, eksfoliativne dermatiit[#], ravimilööve, allergiline pruuritus[#] ja erütematoosne lööve[#], makulaarne lööve[#], makulopapulaarne lööve, papulaarne lööve, sügelev lööve, villiline lööve[#].
- v. Erüteemist teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: erüteem kateetrikohas, erüteem ja erüteem infusioonikohas[#].
- w. Pürektsiast teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: pürektsia, kehatemperatuuri tõus ja hüpertermia.
- x. Ödeemist teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: ödeem, näoödeem, perifeerne ödeem, näo turse, generaliseerunud ödeem ja periorbitaalne ödeem.
- y. Väsimusest teatamisel on kasutatud järgmiseid eelistermineid: väsimus, asteenia, letargia ja halb enesetunne.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hepatotoksilisus, sh hepaatiline VOD/SOS

Kombinatsioonraviuuringus koguti andmeid VOD ja kõrvalekallete kohta maksa laboratoorsete analüüsides tulemustes. Lisaks on välja toodud monoterapia uuringutest saadud lisaandmed hepatotoksiliste kõrvaltoimete kohta.

Kombinatsioonraviuuringus (N = 131) teatati 6 patsiendil (4,6%) ravi ajal või selle järgselt esinenud VOD-st; kaks neist kõrvaltoimetest (1,5%) lõppesid surmaga (vt tabel 5). Viis nimetatud VOD juhtudest (3,8%) tekkisid 28 päeva jooksul gemtuzumabosogamitsiini mis tahes annuse saamisest. Üks VOD juhtudest avaldus rohkem kui 28 päeva pärast gemtuzumabosogamitsiini viimast annust ning üks neist juhtudest tekkis mõne päeva möödumisel vereloome tüvirakkude siirdamiseks ettevalmistava režiimi alustamisest. Mediaanaeg gemtuzumabosogamitsiini viimasest annusest VOD ilmnemiseni oli 9 päeva (vahemik: 2...298 päeva). VOD juhtudest teatati ka kahel kombinatsioonraviuuringu kontrollrühma patsiendil, kes said MYLOTARGi järelravina pärast AML-i keemiaravijärgset retsidiivi. Mõlemal patsiendil tekkis VOD enam kui 28 päeva möödumisel gemtuzumabosogamitsiini viimasest annusest. Ühel neist patsientidest tekkis VOD 25 päeva pärast ravijärgset vereloome tüvirakkude siirdamist.

Monoterapiauuringus B1761031 ei teatatud ühelgi patsiendil VOD juhtudest. Siiski tekkis 1 (2,0%) patsiendil surmaga lõppenud kapillaaride lekke sündroom, mille sümptomid ühtisid VOD omadega (astsiiit ja hüperbilirubineemia). Kolmanda astme hepatotoksilisuse juhud hõlmasid gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemist (4,0%),alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist (2,0%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist (2,0%), hüpoalbumineemiat (2,0%) ja transaminaaside aktiivsuse suurenemist (2,0%). Ühelgi patsiendil ei esinenud 4. ega 5. astme hepatotoksilisust.

Potentsiaalsete riskitegurite analüüsi põhjal oli täiskasvanud patsientidel, kes said fraksioneerimata MYLOTARGi monoterapiana, ja patsientidel, kellele siirdati enne gemtuzumabosogamitsiini ravi vereloome tüvirakke, 2,6 korda suurem tõenäosus (95% usaldusvahemik [*confidence interval*, CI]: 1,448; 4,769) VOD tekkeks võrreldes patsientidega, kellele ei siirdatud enne

gemtuzumabosogamitsiini ravi vereloome tüvirakke; patsientidel, kellele siirdati pärast gemtuzumabosogamitsiini ravi vereloome tüvirakke, oli 2,9 korda suurem tõenäosus (95% CI: 1,502; 5,636) VOD tekkeks võrreldes patsientidega, kellele ei siirdatud pärast gemtuzumabosogamitsiini ravi vereloome tüvirakke; ning ravieelse mõõduka/raske maksakahjustusega patsientidel oli 8,7 korda suurem tõenäosus (95% CI: 1,879; 39,862) VOD tekkeks võrreldes ravieelse mõõduka/raske maksakahjustuseta patsientidega.

Patsiente tuleb jälgida hepatotoksilisuse osas lõigus 4.4 toodud soovitude kohaselt. Hepatotoksilisuse nähtude ja sümptomite ravi võib nõuda manustamise katkestamist või MYLOTARG-ravi lõpetamist (vt lõik 4.2).

Müelosupressioon

Kombinatsioonraviuuringus osalenud, varem ravi mittesaanud *de novo* AML-iga patsientidel, keda raviti gemtuzumabosogamitsiini fraktsioneeritud annustega kombinatsioonis keemiaraviga, täheldati III/IV raskusastme vähenemist leukotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide arvus vastavalt 131 (100%), 124 (96,1%) ja 131 patsiendil (100%).

Induktsioonravi ajal taastus 109 patsiendil (83,2%) trombotsüütide arv väärtusele 50 000/mm³ ja 99 patsiendil (75,6%) väärtusele 100 000/mm³. Trombotsüütide arvu taastumise mediaanaeg väärtusele 50 000/mm³ oli 34 päeva ja väärtusele 100 000/mm³ 35 päeva. Konsolideeriva ravi 1. tsükli ajal taastus 92 patsiendil (94,8%) trombotsüütide arv väärtusele 50 000/mm³ ja 71 patsiendil (73,2%) väärtusele 100 000/mm³. Trombotsüütide arvu taastumise mediaanaeg väärtusele 50 000/mm³ oli 32 päeva ja väärtusele 100 000/mm³ 35 päeva. Konsolideeriva ravi 2. tsükli ajal taastus 80 patsiendil (97,6%) trombotsüütide arv väärtusele 50 000/mm³ ja 70 patsiendil (85,4%) väärtusele 100 000/mm³. Trombotsüütide arvu taastumise mediaanaeg väärtusele 50 000/mm³ oli 36,5 päeva ja väärtusele 100 000/mm³ 43 päeva.

22 patsiendil (20,4%) tekkis trombotsütopeenia (trombotsüütide arv < 50 000/mm³), mis püsis 45 päeva pärast ravivastusega patsientidel (täielik remissioon ja trombotsüütide arvu osaline taastumine) alustatud ravi. Püsiva trombotsütopeeniaga patsientide arv jäi ravitsüklike lõikes sarnaseks (8 patsienti [7,4%] induktsioonravi tsükklis, 8 patsienti [8,5%] konsolideeriva ravi 1. tsükklis ja 10 patsienti [13,2%] konsolideeriva ravi 2. tsükklis).

Induktsioonravi ajal taastus 121 patsiendil (92,4%) neutrofiilide arv (neutrofiilide absoluutarv) väärtusele 500/mm³ ja 118 patsiendil (90,1%) väärtusele 1000/mm³. Neutrofiilide arvu taastumise mediaanaeg neutrofiilide absoluutarvu väärtustele 500/mm³ ja 1000/mm³ oli 25 päeva. Konsolideeriva ravi 1. tsükli ajal taastus 94 patsiendil (96,9%) neutrofiilide arv väärtusele 500/mm³ ja 91 patsiendil (94%) väärtusele 1000/mm³. Neutrofiilide arvu taastumise mediaanaeg neutrofiilide absoluutarvu väärtusele 500/mm³ oli 21 päeva ja väärtusele 1000/mm³ 25 päeva. Konsolideeriva ravi 2. tsükli ajal taastus 80 patsiendil (97,6%) neutrofiilide arv väärtusele 500/mm³ ja 79 patsiendil (96,3%) väärtusele 1000/mm³. Neutrofiilide arvu taastumise mediaanaeg neutrofiilide absoluutarvu väärtusele 500/mm³ oli 22 päeva ja väärtusele 1000/mm³ 27 päeva.

Kombinatsioonraviuuringus osalenud, *de novo* AML-iga patsientidest, keda raviti gemtuzumabosogamitsiini fraktsioneeritud annustega kombinatsioonis keemiaraviga (N = 131), esines 102 patsiendil (77,9%) mis tahes põhjusel tekkinud raskeid (≥ III aste) infektsioone. Ühel patsiendil (0,8%) teatati raviga seotud surmast septilise šoki tagajärjel. Fataalsest raskest infektsioonist teatati MYLOTARGi ravirühmas kahel patsiendil (1,53%) ja kontrollrühmas neljal patsiendil (2,92%).

Kombinatsioonraviuuringus (N = 131) teatati kõigi raskusastmete veritsuse/hemorraagia juhtudest 118 patsiendil (90,1%) ja III/IV raskusastme veritsuse/hemorraagia juhtudest 27 patsiendil (20,6%). Kõige sagedamini esinenud III raskusastme veritsuse/hemorraagia juhud olid hematomees (3,1%), hemoptüüs (3,1%) ja hematuuria (2,3%). IV raskusastme veritsuse/hemorraagia juhtudest teatati neljal patsiendil (3,1%) (seedetrakti hemorraagia, hemorraagia ja kopsualveoolide hemorraagia [kahel patsiendil]). Fataalsetest veritsuse/hemorraagia juhtudest teatati kolmel patsiendil (2,3%) (ajuhematoom, koljusisene hematoom ja subduraalne hematoom).

Monoteraapia uuringus B1761031 (N = 50) teatati 3./4. astme infektsioonidest 10 (20%) patsiendil. Kõige sagedamini ($\geq 5,0\%$) teatatud 3./4. astme infektsioonid olid sepsis ja pneumoonia, kummastki teatati 3 (6,0%) patsiendil. Kuuel (6) (12,0%) patsiendil teatati 5. astme infektsioonist (sepsisest 4 [8,0%] patsiendil ning atüüpilisest pneumooniast ja COVID-19-ga seotud pneumooniast, kummastki 1 [2,0%] patsiendil). Mis tahes raskusastmega veritsuse/hemorraagia juhtudest teatati 16 (32,0%) patsiendil. 3./4. astme hemorraagiajuhte esines 2 (4,0%) patsiendil (3. astme maoverejooks ühel ja 4. astme traumaatiline koljusisene hemorraagia ühel patsiendil). Ühestki surmaga lõppenud veritsuse/hemorraagia juhust ei teatatud.

Raske infektsiooni, veritsuse/hemorraagia või muude müelosupressiooni ilmingutega, sh raske neutropeenia või püsiva trombotsütopeeniaga patsientide ravimiseks võib vajalikuks osutada manustamise edasilükkamine või MYLOTARG-ravi lõplik ärajätmine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Immunogeensus

Nagu kõik terapeutilised valgud, võib ka see põhjustada immunogeensusust.

Monoteraapia uuringus B1761031 hinnati 50-l retsidiveerunud või refraktaarse CD33-positiivse AML-iga patsiendil ravimivastaste antikehade esinemist MYLOTARGi vastu, kasutades elektrokemiluminescentsmeetodit. Nende patsientide jaoks, kellel tuvastati ravimivastased antikehad, töötati välja rakupõhine analüüs MYLOTARGi-vastaste neutraliseerivate antikehade määramiseks.

Ravimivastaseid antikehi ja neutraliseerivaid antikehi esines vastavalt 6 (12,0%) ja 1 (2,0%) patsiendil. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei avaldunud statistiliselt ega kliiniliselt olulist toimet üldisele hP67.6 antikehade või konjugeeritud kalihheamütsiini farmakokineetikale. Ühelgi patsiendil ei tekkinud ravimivastaste antikehadega seotud anafülaksiat, ülitundlikkust ega muid kliinilisi tagajärgi. Puudusid tõendid, et ravimivastaste antikehade olemasolu oleks otseselt seotud ühegi võimaliku ohutusprobleemiga.

Ravimivastaste antikehade tuvastamine oleneb väga suurel määral analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest. Antikehade tuvastamist analüüsimisel võivad mõjutada mitmed tegurid, sh analüüsi meetodika, gemtuzumabosogamitsiini kontsentratsioon vereringes, proovi käsitlemine, proovi kogumise ajastus, kooskasutatavad ravimeetmed ja põhihaigus. Neil põhjustel võib gemtuzumabosogamitsiini vastaste antikehade esinemuse võrdlemine muudele ravimitele tekkivate antikehade esinemusega olla eksitav.

Lapsed

Varem ravimata AML

MYLOTARGi ohutus ja efektiivsus varem ravimata AML-iga lastel ja alla 15-aastastel noorukitel ei ole tõestatud (vt lõik 4.2).

Laste randomiseeritud III faasi uuringus AAML0531 (lõpuleviidud uuring, vt lõik 5.1), kus 1063 *de novo* AML-iga esmakordselt diagnoositud lapsel (93,7% alla 18-aastastest patsientidest) ja noorel täiskasvanul (6,3% patsientidest) vanuses 0...29 aastat kombineeriti gemtuzumabosogamitsiini intensiivse esmaavalikuraviga, oli ohutusprofiil sarnane muudes uuringutes täheldatutega, kus gemtuzumabosogamitsiini kombineeriti keemiaraviga *de novo* AML-iga täiskasvanutel. Gemtuzumabosogamitsiini optimaalset annust lastele siiski kindlaks ei määratud, kuna uuringu AAML0531 teise intensiivtsükli ajal pärast gemtuzumabosogamitsiini teist annust esines gemtuzumabosogamitsiini rühmas osalejatel neutrofiilide arvu pikaajalisemat taastumist (> 59 päeva) sagedamini kui võrdlusrühmas (21,0% vs. 11,5%) ning remissiooni ajal suri rohkem patsiente (5,5% vs. 2,8%).

Retsidiveerunud või refraktaarne AML

MYLOTARGi ohutus ja efektiivsus retsidiveerunud või refraktaarse AML-iga lastel ei ole tõestatud (vt lõigud 4.1 ja 4.2).

Lastel MYLOTARGi hinnatud uuringute kohta avaldatud kirjanduse süstemaatilises ülevaates (vt lõik 5.1) täheldatud ohutustulemused on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. Ohutustulemused MYLOTARGi saanud, retsidiveeruva või refraktaarse AML-iga laste kohta avaldatud kirjanduse süstemaatilise ülevaatest

	Monoteraapia						Kombinatsioonravi ^a					
	Fraksioneeritud ^b MYLOTARG			Fraksioneerimata ^b MYLOTARG			Fraksioneeritud ^b MYLOTARG			Fraksioneerimata ^b MYLOTARG		
	Uuringute arv	N uuringus (vahemik)	Osa-kaal ^c (%)	Uuringute arv	N uuringus (vahemik)	Osa-kaal ^c (%)	Uuringute arv	N uuringus (vahemik)	Osa-kaal ^c (%)	Uuringute arv	N uuringus (vahemik)	Osa-kaal ^c (%)
VOD	1	6	0	10	5; 30	6,8	2	3; 17	0	5	5; 84	4,4
VOD pärast vereloome tüvirakkude siirdamist	Ei ole teatatud			5	4; 14	19,1	2	3; 8	0	2	12; 28	14,7
Surm^d	1	6	0	4	6; 29	10,8	Ei ole teatatud			3	5; 45	6,5
Infektsioon	5 uuringut; N uuringus (vahemik) 12...30; 28,4%						4 uuringut; N uuringus (vahemik) 12...84; 42,2%					
Müelosupressioon^e	Kõigis uuringutes esines müelosupressiooni peaaegu kõigil patsientidel (> 90%).											

a. MYLOTARGi manustamisel kombinatsioonina sisaldas kombinatsioon kaheksas uuringus üheksast tsütaraabiini.
b. Fraksioneeritud annustamine tähendab MYLOTARGi 3 mg/m² annuse manustamist 1., 4. ja 7. päeval. Fraksioneerimata annustamine tähendab MYLOTARGi manustamist 2 korda ühe ravikuuri ajal vähemalt 14-päevase vahega (koguannus on vahemikus 1,8 mg/m²...9 mg/m²).
c. Uuringute osakaalude hindamiseks kasutati fikseeritud mõjude suhtes kaalutud pöördispersiooni. Proportsioonid teisendati Freemani-Tukey topelt-arkussuunisteenduse abil enne uuringute andmete koondamist ning hinnanguline koondosakaal teisendati tagasi, kasutades uuringute valimite harmoonilist keskmist.
d. 30 päeva jooksul MYLOTARGi viimasest annusest.
e. Kui analüüsiti, jäi taastumise (määratletud trombotsüütide puhul kui $20 \times 10^9/l$ või $50 \times 10^9/l$ ja neutrofiilide puhul kui $0,5 \times 10^9/l$) mediaanne aeg trombotsüütide puhul vahemikku 42...48 päeva ja neutrofiilide puhul vahemikku 30...37 päeva.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste kogemuste raames ei ole MYLOTARGi üleannustamisest teatatud. Täiskasvanutel ei ole suuremaid kui 9 mg/m² annuseid uuritud. MYLOTARGi üleannustamise korral tuleb rakendada üldtoetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, teised monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC kood: L01FX02

Toimemehhanism

Gemtuzumabosogamitsiin on CD33 vastu suunatud ADC. Gemtuzumab on humaniseeritud immuunglobuliin G alamtüüp 4 (IgG4) antikeha, mis spetsiifiliselt tunneb ära inimese CD33 antigeeni.

Antikeha osa seondub spetsiifiliselt CD33 antigeeni – müeloidsete leukeemsete blastide ja müelomonotsütaarse tüvega ebaküpsete normaalsete rakkude pinnal leiduva siaalhappes sõltuva adhesioonivalguga, kuid mitte normaalsete vereloome tüvirakkudega.

N-atsetüülammakalihheamütsiin on väikesemolekuline tsütotoksiline poolsünteetiline looduslik aine. N-atsetüülammakalihheamütsiin on antikehaga kovalentselt seotud AcBut (4-(4-atsetüülfenoksü)butaanhappe) linkeri kaudu. Mittekliiniliste uuringute andmed viitavad võimalusele, et gemtuzumabosogamütsiini vähivastane toime on tingitud ADC seondumisest CD33 retseptorit ekspresseerivate vähirakkudega, misjärel ADC-CD33 kompleks siseneb rakkudesse, kus N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiid vabaneb linkeri hüdrofüütilise lõhustumise teel. N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiidi aktiveerumine indutseerib kaheahelalise DNA katkemise, mis peatab rakutsükli ning indutseerib apoptootilise rakusurma.

Kalihheamütsiini maksimaalseks toimetamiseks leukeemsetesse blastirakkudesse peab suur protsent CD33 antigeenestest saitidest olema ravimiga küllastatud. Mitmes monoterapiauuringus hinnati retsidiveerunud ja refraktaarse AML-iga patsientidel CD33 küllastumist pärast MYLOTARGi annust. Kõigi uuringute lõikes täheldati peaaegu maksimaalset CD33 perifeerset küllastatust pärast MYLOTARGi manustamist annustes, mis olid 2 mg/m² ja suuremad, viidates võimalusele, et kõigi saadaolevate CD33 saitide sidumiseks piisab ka gemtuzumabosogamütsiini väikestest annustest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ALFA-0701 uuring varem ravi mittesaanud, de novo AML-iga patsientidega

MYLOTARGi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud avatud III faasi uuringus, kus MYLOTARGi lisamist standardsele daunorubitsiini/tsütarabiini induktsioonraviskeemile võrreldi ainult daunorubitsiini/tsütarabiini keemiaraviga. Uuringus (ALFA-0701) osalemise tingimustele vastavad patsiendid olid 50...70 aastased, varem ravi mittesaanud, *de novo* AML-iga patsiendid. Uuringust jäeti välja ägeda promüelotsüütse leukeemiaga (APL, AML3) ning müelodüsplastilisest sündroomist (*myelodysplastic syndrome*, MDS) või sekundaarsest AML-ist tuleneva AML-iga patsiendid.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli tüsistusteta elulemus. Teised tulemusnäitajad olid muu hulgas täielik remissioon ja täielik remissioon trombotsüütide arvu osalise taastumisega, retsidiivideta elulemus, üldine elulemus ja daunorubitsiini/tsütarabiini kombinatsioonravi ohutus MYLOTARGiga või ilma.

Kokku randomiseeriti sellesse uuringusse 271 patsienti, kellest 135 said lisaks induktsioonravile (3+7 daunorubitsiini/tsütarabiini) fraksioneeritud MYLOTARGi annuses 3 mg/m² × 3 ning 136 said ainult 3+7 daunorubitsiini/tsütarabiini (vt lõik 4.2). Uuringus lubati teha teine induktsioonravi tsükkel daunorubitsiini/tsütarabiiniga, olenemata sellest, millisesse ravirühma patsiendid randomiseeriti. MYLOTARGi teises tsüklis ei kasutatud. Kummagi ravirühma patsientidele, kellele ei tehtud teist induktsiooniravi tsüklit ja kes ei saavutanud pärast induktsiooni täielikku remissiooni, pakuti päästeravi tsüklit, kus kasutati idarubitsiini, tsütarabiini ja granulotsüütide kolooniat stimuleerivat faktorit.

Täieliku remissiooni saavutanud ning täieliku remissiooni ja osaliselt taastunud trombotsüütide arvuga patsiendid said konsolideerivat ravi, mis koosnes kahest ravitsüklist daunorubitsiini/tsütarabiiniga, koos MYLOTARGiga või ilma (lähtuvalt esialgsest randomiseerimisest). Remissiooniga patsiendid vastasid ka allogeense siirdamise tingimustele. MYLOTARGi viimase annuse ja siirdamise vahele soovitati jätta vähemalt kahekuuline intervall.

Patsientide üldine mediaanvanus oli 62 aastat (vahemikus 50...70 aastat) ja enamikul patsientidel (87,8%) oli Ida Onkoloogiaalase Koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) ravieelne skoor 0 kuni 1. Ravieelsed näitajad olid ravirühmade vahel tasakaalus, v.a sugu, kuna MYLOTARGi ravirühma registreeriti rohkem mehi (54,8%) kui ainult daunorubitsiini/tsütarabiini ravirühma (44,1%). 59,0% ja 65,3% patsientidest oli Vähi Kõikehõlmava Riikliku võrgustiku (*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) ja Euroopa Leukeemia võrgustiku (*European*

LeukaemiaNet, ELN) 2010. aasta riski klassifikatsioonide alusel vastavalt dokumenteeritud soodne/keskmise riskiga haigus. CD33 ekspressioon AML-i blastidel, mis harmoniseeriti kohaliku labori voolutsütomeetria analüüsitulemuste põhjal, tuvastati kokku 194/271 (71,6%) patsiendil. Mõnel patsiendil (13,7%) oli CD33 vähe ekspresseerunud (blaste alla 30%).

Saavutati uuringu esmane eesmärk, milleks oli näidata, et fraksioneeritud annustes MYLOTARGi ($3 \text{ mg/m}^2 \times 3$ annust) lisamine standardsele keemiaravile varem ravi mittesaanud *de novo* AML-iga patsientidele annab tulemuseks kliiniliselt oluliselt paranenud tüsistusteta elulemuse. Tüsistusteta elulemuse mediaan oli 17,3 kuud (95% CI: 13,4; 30,0) MYLOTARGi ravirühmas vs. 9,5 kuud (95% CI: 8,1; 12,0) ainult daunorubitsiini/tsütarabiini ravirühmas; riskitiheduste suhe (HR) 0,562 (95% CI: 0,415; 0,762); kahepoolne $p = 0,0002$ logaritmilise astaktesti järgi. Uuringu ALFA-0701 efektiivsuse andmed on kokku võetud tabelis 8 ja tüsistusteta elulemuse Kaplani-Meieri kõver on toodud joonisel 1.

Tabel 8. Uuringu ALFA-0701 (modifitseeritud ravikavatsuslik [mITT] populatsioon) efektiivsuse tulemused

	MYLOTARG + daunorubitsiin + tsütarabiin	Daunorubitsiin + tsütarabiin
Tüsistusteta elulemus (uuringuarsti hinnangul)	N = 135	N = 136
Tüsistuste arv, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Tüsistusteta elulemuse mediaan kuudes [95% CI] ^a	17,3 [13,4; 30,0]	9,5 [8,1; 12,0]
Kaheaastase tüsistusteta elulemuse tõenäosus [95% CI] ^b	42,1 [32,9; 51,0]	18,2 [11,1; 26,7]
Kolmeaastase tüsistusteta elulemuse tõenäosus [95% CI] ^b	39,8 [30,2; 49,3]	13,6 [5,8; 24,8]
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^c	0,562 [0,415; 0,762]	
p-väärtus ^d	0,0002	
Retsidiivideta elulemus (uuringuarsti hinnangul)	N = 110	N = 100
Tüsistuste arv, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Retsidiivideta elulemuse mediaan kuudes [95% CI] ^a	28,0 [16,3; NE]	11,4 [10,0; 14,4]
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^c	0,526 [0,362; 0,764]	
p-väärtus ^d	0,0006	
Üldine elulemus	N = 135	N = 136
Surmajuhumite arv, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Üldise elulemuse mediaan kuudes [95% CI] ^a	27,5 [21,4; 45,6]	21,8 [15,5; 27,4]
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^c	0,807 [0,596; 1,093]	
p-väärtus ^d	0,1646	
Ravivastuse määr (uuringuarsti hinnangul)	N = 135	N = 136
Üldine ravivastuse % [95% CI] ^e	81,5 [73,89; 87,64]	73,5 [65,28; 80,72]
Täielik remissioon	70,4	69,9
Täielik remissioon trombotsüütide arvu osalise taastumisega	11,1	3,7
Riskierinevus [95% CI] ^f	7,95 [-3,79; 19,85]	
p-väärtus ^g	0,1457	

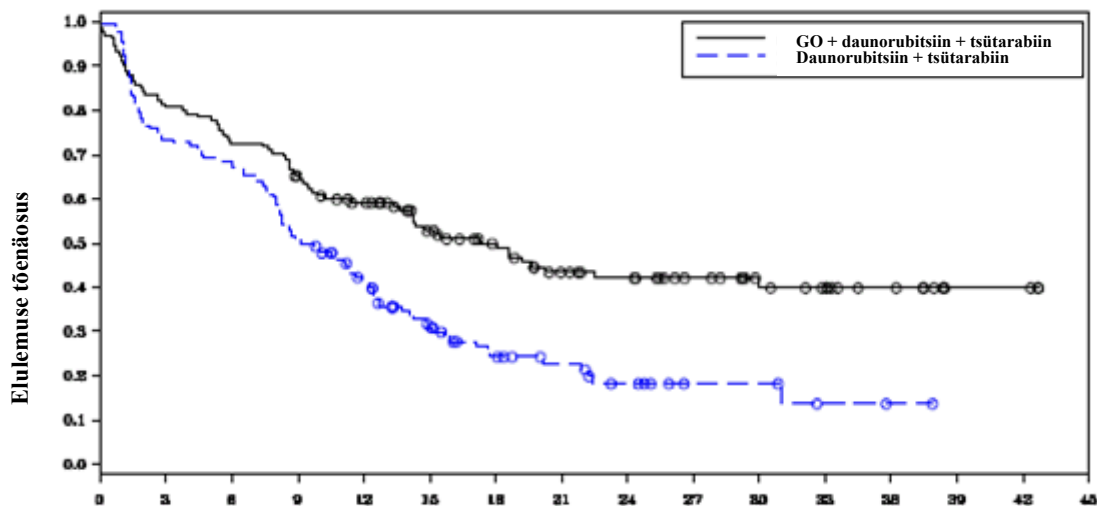
Tüsistusteta elulemuse esmase määratluse alusel: tüsistuste (induktsioonravi ebaõnnestumine, retsidiiv või surm) kuupäevad uuringuarsti hinnangul.

Modifitseeritud ITT (mITT) populatsioon hõlmas kõiki randomiseeritud patsiente, kes ei olnud enne ravi algust nõusolekut tagasi võtnud ning keda analüüsiti lähtuvalt esialgselt randomiseeritud ravirühmast.

Lühendid: CI = usaldusintervall; mITT = modifitseeritud ravikavatsus; n = number; N = number; NE = ei saa hinnata

- Mediaani hindamisel kasutatud Kaplani-Meieri meetodit; CI põhineb Brookmeyer-Crowley meetodil (log-log transformatsiooniga).
- Hindamisel lähtutud Kaplani-Meieri kõverast. Tõenäosuse (%) arvutamisel lähtuti korrutishinnangfunktsiooni meetodist; CI arvutati elulemuse tõenäosuse log-log transformatsiooni andmete alusel, kasutades ligikaudset normaaljaotust ja Greenwoodi valemit.
- Põhineb Coxi proportsionaalse riski mudelil vs. daunorubitsiin + tsütarabiin.
- Kahepoolne p-väärtus logaritmilise astaktesti järgi.
- Ravivastus määratletud kui CR (täielik remissioon) + CRp (täielik remissioon trombotsüütide arvu osalise taastumisega).
- Üldine erinevus ravivastustes; CI põhineb Santneri ja Snelli meetodil.
- Põhineb Fisheri täppisanalüüsil.

Joonis 1. Tüsistusteta elulemuse Kaplani-Meieri kõver uuringuarsti hinnangul, uuringu ALFA-0701 andmeil (mITT populatsioon)



Ohustatute arv	Elulemuse aeg (kuudes)														
GO + D + C	135	109	98	88	74	57	47	38	32	25	18	15	10	8	0
D + C	136	100	93	69	51	32	21	16	10	5	5	2	1	0	

Märkus. Ringid viitavad tsenseeritud tähelepanekutele.
D + C tähendab daunorubitsiin + tsütarabiin

Lühendid: CR = täielik remissioon; CRp = täielik remissioon trombotsüütide arvu osalise taastumisega;
C = tsütarabiin; D = daunorubitsiin; GO = gemtuzumabosogamitsiin; mITT = modifitseeritud ravikavatsus

Kasutamiseks kõrvaltoimete tekkeriskile viitava tsütogeneetikaga AML-i ravis

ALFA-0701 alamrühma analüüsis ei parandanud MYLOTARGi lisamine standardsele kombinatsioonkeemiaravile tüsistusteta elulemust kõrvaltoimete tekkeriskile viitava tsütogeneetikaga patsientidel (HR 1,11; 95% CI: 0,63; 1,95). Tsütogeneetilise riski klassifikatsiooni ja tsütogeneetilise/molekulaarse riski klassifikatsiooni alusel analüüsitud tüsistuste elulemuse ja üldise elulemuse tulemusnäitajatest antakse ülevaade tabelites 9 ja 10.

Tabel 9. Uuringuarsti hinnang tüsistusteta elulemusele AML-i riski klassifikatsioonide lõikes uuringu ALFA-0701 andmeil (mITT populatsioon)

	MYLOTARG + daunorubitsiin + tsütarabiin	Daunorubitsiin + tsütarabiin
Tsütogeneetika (soodne/keskmine), N	94	95
Tüsistuste arv, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Tüsistusteta elulemuse mediaan kuudes [95% CI] ^a	22,5 [15,5; NE]	11,6 [8,3; 13,7]
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^b	0,460 [0,313; 0,676]	
p-väärtus ^c	< 0,0001	
Tsütogeneetika (ebasoodne), N	27	30
Tüsistuste arv, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Tüsistusteta elulemuse mediaan kuudes [95% CI] ^a	4,5 [1,1; 7,4]	2,8 [1,6; 8,7]
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^b	1,111 [0,633...1,949]	
p-väärtus ^c	0,7151	
ELN (soodne/keskmine), N	86	91
Tüsistuste arv, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Tüsistusteta elulemuse mediaan kuudes [95% CI] ^a	22,5 [15,5; NE]	12,2 [8,5; 14,3]
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^b	0,485 [0,325; 0,724]	
p-väärtus ^c	0,0003	
ELN (halb/ebasoodne), N	37	36
Tüsistuste arv, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Tüsistusteta elulemuse mediaan kuudes [95% CI] ^a	7,4 [3,7; 14,3]	4,0 [1,7; 8,6]
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^b	0,720 [0,430; 1,205]	
p-väärtus ^c	0,2091	

Uuring ALFA-0701 ei olnud kavandatud MYLOTARGi kasuliku toime prospektiivseks hindamiseks alamrühmades; analüüs on esitatud üksnes kirjeldaval otstarbel.

Tüsistusteta elulemuse esmase määratluse alusel: tüsistuste (induktsioonravi ebaõnnestumine, retsidiiv või surm) kuupäevad uuringuarsti hinnangul.

Modifitseeritud ITT (mITT) populatsioon hõlmas kõiki randomiseeritud patsiente, kes ei olnud enne ravi algust nõusolekut tagasi võtnud ning keda analüüsiti lähtuvalt esialgselt randomiseeritud ravirühmast.

Lühendid: AML = äge müeloidne leukeemia; CI = usaldusintervall; ELN = Euroopa Leukeemiaavõrgustik;

mITT = modifitseeritud ravikavatsus; n = number; N = number; NE = ei saa hinnata.

^a Mediaani hindamisel kasutatud Kaplani-Meieri meetodit; CI põhineb Brookmeyer-Crowley meetodil (log-log transformatsiooniga).

^b Põhineb Coxi proportsionaalse riski mudelil vs. daunorubitsiin + tsütarabiin.

^c Kahepoolne p-väärtus logaritmilise astak testi järgi.

Tabel 10. Üldine elulemus ägeda müeloidse leukeemia riski klassifikatsioonide lõikes uuringu ALFA-0701 andmeil (mITT populatsioon)

	MYLOTARG + daunorubitsiin + tsütarabiin	Daunorubitsiin + tsütarabiin
Tsütogeneetika (soodne/keskmine), N	94	95
Surmajuhtumite arv, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
Üldise elulemuse mediaan kuudes [95% CI] ^a	38,6 [24,4; NE]	26,0 [18,9; 39,7]
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^b	0,747 [0,511; 1,091]	
p-väärtus ^c	0,1288	
Tsütogeneetika (ebasoodne), N	27	30
Surmajuhtumite arv, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
Üldise elulemuse mediaan kuudes [95% CI] ^a	12,0 [4,2; 14,2]	13,5 [9,4; 27,3]
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^b	1,553 [0,878; 2,748]	
p-väärtus ^c	0,1267	
ELN (soodne/keskmine), N	86	91
Surmajuhtumite arv, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
Üldise elulemuse mediaan kuudes [95% CI] ^a	45,6 [25,5; NE]	26,9 [19,3; 46,5]
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^b	0,730 [0,489; 1,089]	
p-väärtus ^c	0,1216	
ELN (halb/ebasoodne), N	37	36
Surmajuhtumite arv, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
Üldise elulemuse mediaan kuudes [95% CI] ^a	13,2 [7,0; 18,5]	13,5 [10,8; 19,8]
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^b	1,124 [0,677; 1,867]	
p-väärtus ^c	0,6487	

Uuring ALFA-0701 ei olnud kavandatud MYLOTARGi kasuliku toime prospektiivseks hindamiseks alamrühmades; analüüs on esitatud üksnes kirjeldaval otstarbel.

Modifitseeritud ITT (mITT) populatsioon hõlmas kõiki randomiseeritud patsiente, kes ei olnud enne ravi algust nõusolekut tagasi võtnud ning keda analüüsiti lähtuvalt esialgselt randomiseeritud ravirühmast.

Lühendid: AML = äge müeloidne leukeemia; CI = usaldusintervall; ELN = Euroopa Leukeemiaühendus; mITT = modifitseeritud ravikavatsus; n = number; N = number; NE = ei saa hinnata.

a. Mediaani hindamisel kasutatud Kaplani-Meieri meetodit; CI põhineb Brookmeyer-Crowley meetodil (log-log transformatsiooniga).

b. Põhineb Coxi proportsionaalse riski mudelil vs. daunorubitsiin + tsütarabiin.

c. Kahepoolne p-väärtus logaritmilise astaktesti järgi.

Lapsed

Varem ravimata AML

Randomiseeritud uuringus (COG AAML0531), kus 1063 esmakordselt diagnoositud AML-iga lapsel (93,7% alla 18-aastastest patsientidest) ja noortel täiskasvanutel (6,3% patsientidest) hinnati standardset keemiaravi eraldi või kombinatsioonis MYLOTARGiga ja kus uuritavate keskmine vanus oli 8,9 aastat (vahemik: 0...29 aastat), randomiseeriti *de novo* AML-iga patsiendid kas ainult standardse keemiaravi rühma (5 tsükli) või sama keemiaravi rühma, kus lisaks manustati kaks annust MYLOTARGi (3 mg/m²/annus): üks kord induktsioonravi ajal (1. tsükkel) ja üks kord intensiivravi ajal (2. tsükkel). Uuring näitas, et MYLOTARGi lisamine intensiivsele keemiaravile pikendas tüsistusteta elulemust (3 aastat: 50,6% vs. 44,0%; HR 0,838; 95% CI: 0,706; 0,995; p = 0,0431) *de novo* AML-iga patsientidel retsidiivide tekkeriski vähenemise tõttu; samuti täheldati MYLOTARGi ravirühmas tendentsi üldise elulemuse pikenedamisele, kuid see ei olnud statistiliselt oluline (3 aastat: 72,4% vs. 67,6%; HR 0,904; 95% CI: 0,721; 1,133; p = 0,3799). Samas täheldati aga ka madala riskiga AML-iga patsientidel toksilisuse suurenemist (remissioonijärgne toksilisusest tingitud suremus), mille põhjuseks peeti intensiivravi 2. tsükli ajal gemtuzumabosogamitsiini manustamise järgselt tekkinud neutropeenia pikaajalisust (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Kokkuvõttes suri remissiooni ajal 29

(5,5%) MYLOTARGi ravirühma patsienti ja 15 (2,8%) võrdlusrühma patsienti. Seega, laste optimaalsed gemtuzumabosogamitsiini annust kindlaks ei määratud (vt lõik 4.2).

Retsidiveerunud või refraktaarne AML

Retsidiveeruva või refraktaarse AML-iga lastel tehti MYLOTARGi hindamiseks uuringuid puudutava kirjanduse (16 publitseeritud dokumenti pluss uuring US Expanded Access Study) süstemaatiline ülevaade, millega hõlmati 454 patsienti, kes said MYLOTARGi kas monoterapiana (ühekordne või fraktsioneeritud manustamine) või kombinatsioonravina (vt lõik 4.8). Uuringuvalimi mediaanne suurus oli 15 patsienti vahemikus 5...105 patsienti. Üldine minimaalne ja maksimaalne vanus olid vahemikus 0...22,3 aastat ja üldine mediaanne vanus oli ravi ajal 8,7 aastat.

Enamik uuringutest toimusid ravimi eriloaga kasutamise programmi raames (70,6%). MYLOTARGi manustati monoterapiana 47,1%, kombinatsiooni osana 23,5% ja mõlemat moodi 29,4% uuringutest. MYLOTARGi koguannus oli vahemikus 1,8...9 mg/m². MYLOTARGi manustamisel kombinatsioonina sisaldas kombinatsioon kaheksas uuringus üheksast tsütarabiini. 23,5% uuringutest sai enamik patsiente MYLOTARGi fraktsioneeritult (3 mg/m² 1., 4. ja 7. päeval); 35,3% uuringutest manustati üle 3 mg/m² annuseid. Enamikus uuringutes manustati MYLOTARGi induktsioonravina (82,4%).

MYLOTARGi monoterapiaga korral oli ravivastuse määr (CR/CRp/CRi; kõigi uuringute kaalutud keskmine) fraktsioneeritud manustamise korral (üks uuring) 33,3% ja fraktsioneerimata manustamise korral (üheksa uuringut) 24,3%. Kombineeritud ravi korral oli ravivastuse määr MYLOTARGi fraktsioneerimata manustamisel (kolm uuringut) 49,0% ja MYLOTARGi fraktsioneeritud manustamisel (kaks uuringut) 38,8%.

Ohutusteave MYLOTARGi teadaolevate kõrvaltoimete (müelosupressioon, infektsioonid, VOD kokku, VOD pärast vereloome tüvirakkude siirdamist ja surm) kohta (vt lõik 4.8 ja tabel 7) saadi kirjandusest.

Selle analüüsi piirangute hulka kuuluvad valimi väiksus mõnes uuringus, uuringute heterogeensus ja kontrollandmete puudumine nendes tingimustes.

Südame elektrofüsioloogia

Monoterapiauuringus B1761031 hinnati 50-l retsidiveerunud või refraktaarse CD33-positiivse AML-iga patsiendil MYLOTARGi toimet korrigeeritud QT-intervallile. Terapeutiliste plasmakontsentratsioonide puhul oli suurim keskmine QTcF-intervalli muutus võrreldes uuringu algusega 5,10 ms (90% CI: 2,15; 8,06 ms). Ühelgi patsiendil ei suurenenud QTcF võrreldes uuringu algusega > 60 ms ja ühelgi patsiendil ei olnud QTcF > 480 ms. Ühel ja samal patsiendil esines üks (1) kord kodade virvendusarütmia (3. aste) ja üks (1) kord supraventrikulaarne tahhükardia (3. aste). Ühestki südame 4. ega 5. astme juhtehäirest ei teatatud.

Keskmise täheldatud maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) juures oli eeldatav QTcF-intervalli muutuse mediaan kontsentratsiooni ja QTc-intervalli vahelise seose analüüsile tuginedes kõigi hP67.6 antikehade puhul uuringu algusega võrreldes 0,842 ms (95% CI: -1,93; 3,51 ms). Konjugeerimata kalihheamütsiini puhul oli eeldatav QTcF-intervalli muutuse mediaan MYLOTARGi soovitatava annustamisskeemi kasutamise järel saavutatud ligikaudse täheldatud C_{max}-i juures uuringu algusega võrreldes 0,602 ms (95% CI: -2,17; 2,72 ms).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Gemtuzumabosogamitsiin on antikeha-ravimi konjugaat, mis koosneb CD33 vastu suunatud monoklonaalsest antikehast (hP67.6) ja sellega kovalentselt seotud tsütotoksilisest ainest N-atsetüülglammakalihheamütsiinist. Gemtuzumabosogamitsiini farmakokineetika kirjeldamisel lähtutakse nii antikeha (hP67.6) kui ka konjugeeritud ja konjugeerimata kalihheamütsiini derivaatide farmakokineetika näitajatest.

Pärast MYLOTARGi monoterapia raviskeemi (3 mg/m² kuni üks 5 mg vial 1., 4. ja 7. päeval) kasutamist koguti farmakokineetika kliinilised andmed. Pärast mitme annuse manustamist olid konjugeeritud kalihheamütsiini ning kõigi hP67.6 antikehade ekspositsioonid geomeetrilise keskmise AUC₃₃₆ ja C_{max}-ina mõõdetuna vastavalt 461 500 pg h/ml ja 11 740 pg/ml ning 26 820 ng h/ml ja 585,6 ng/ml. Konjugeerimata kalihheamütsiini farmakokineetika andmeid ei esitata aine ebastabiilsuse tõttu plasmas.

Jaotumine

In vitro seondub N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiid inimese plasmavalkudega ligikaudu 97% ulatuses. *In vitro* on N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiid P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Patsientidel oli hP67.6 antikeha kogu jaotusruumala (V1 [13,0 l] ja V2 [6,91 l] summa) ligikaudu 20 l.

Biotransformatsioon

Gemtuzumabosogamitsiini esmane metaboolne rada on eelduste kohaselt N-atsetüülkalihheamütsiin dimetüülhüdrasiidi vabastamine vesilõhustamise teel. *In vitro* uuringutega kinnitati, et N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiid metaboliseerub ulatuslikult, peamiselt disulfiidsidemega ühendatud osakeste mitteensümaatilise reduktsiooni teel. Eeldatakse, et tulenevate metaboliitide aktiivsus (tsütotoksilisus) nõrgeneb märkimisväärselt.

Koostoimed teiste ravimitega

Teiste ravimpreparaatide toime gemtuzumabosogamitsiinile

In vitro metaboliseerus N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiid peamiselt mitteensümaatilise reduktsiooni teel. Seetõttu ei muuda gemtuzumabosogamitsiini koosmanustamine tsütokroom P450 (CYP) inhibiitorite/indutseerijatega või uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaaside (UGT) ravimeid metaboliseerivate ensüümidega tõenäoliselt ekspositsiooni N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiidile.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmeil ei põhjusta gemtuzumabosogamitsiini kombineerimine hüdroksüurea, daunorubiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulisi muutusi hP67.6 ega konjugeerimata kalihheamütsiini farmakokineetikas.

Gemtuzumabosogamitsiini toime teiste ravimpreparaatidele

Toime CYP substraatidele

In vitro analüüside andmeil võivad kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides manustatud N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiid ja gemtuzumabosogamitsiin vähesel määral inhibeerida CYP1A2, CYP2A6 (analüüsimisel kasutatud ainult gemtuzumabosogamitsiini), CYP2B6 kalihheamütsiin, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5 toimet. *In vitro* analüüside andmeil võivad kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides manustatud N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiid ning gemtuzumabosogamitsiin vähesel määral indukseerida CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4 toimet.

Toime UGT substraatidele

In vitro analüüside andmeil võib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides manustatud N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiid vähesel määral inhibeerida UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7 toimet.

Toime ravimi transporterite substraatidele

In vitro hinnangute põhjal võib kliiniliselt olulistest annustes manustatud N-atsetüülglükamaliühemütsiin dimetüülhüdrasiid vähesel määral inhibeerida P-gp, rinnavähi resistentse valgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), sapisoolade väljavoolupumba (*Bile Salt Export Pump*, BSEP), multiravimresistentsusega seotud valgu (*Multidrug Resistance associated Protein*, MRP)2, ravimite ja toksiinide transportvalgu (*Multidrug And Toxin Extrusion protein*, MATE)1 ja MATE2K, orgaaniliste aniooni transporterite (*Organic Anion Transporter*, OAT)1, OAT3, orgaaniliste katiooni transporterite (*Organic Cation Transporter*, OCT)1 ja OCT2, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (*Organic Anion Transporting Polypeptide*, OATP)1B1 ja OATP1B3 toimet.

Toime koosmanustatavatele keemiaravi ainetele

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmeil ei põhjusta gemtuzumabosogamitsiini kombineerimine daunorubitsiini ja tsütarabiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulisi muutusi nende ainete farmakokineetikas.

Eritumine

Gemtuzumabosogamitsiini farmakokineetikat iseloomustas hästi kaheosaline mudel, mis hõlmas lineaarset ja ajast sõltuvat kliirensikomponenti. Pärast MYLOTARGi monoteeraapia raviskeemi (3 mg/m² kuni üks 5 mg viaal 1., 4. ja 7. päeval) oli 50-l retsidiveerunud või refraktaarse AML-iga patsiendil kõigi hP67.6 antikehade kliirens 0,288 l/h ja eritumise lõplik poolväärtusaeg (t_{1/2}) oli hinnanguliselt 96,6 h.

Farmakokineetika uuritavate või patsientide erirühmades

Vanus, rass ja sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmeil ei mõjutanud vanus, rass ega sugu oluliselt gemtuzumabosogamitsiini toimet.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole gemtuzumabosogamitsiini vormikohaseid farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmeil ei mõjuta kerge maksakahjustus [Riikliku Vähiinstituudi Organifunktsioonihäirete tööühma (*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI ODWG) määratluse järgi] tõenäoliselt gemtuzumabosogamitsiini (hP67.6 ja konjugeerimata kalihemütsiin) kliirensit. Analüüsimisel osales 405 patsienti järgmiste NCI ODWG funktsioonihäire kategooriatega: kerge funktsioonihäire (B1, n = 58 ja B2, n = 19), mõõdukas funktsioonihäire (C, n = 6) ja normaalne maksafunktsioon (n = 322) (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole gemtuzumabosogamitsiini vormikohaseid farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

406 patsienti hõlmanud populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmeil oli gemtuzumabosogamitsiini kliirens kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens [CL_{cr}] 60...89 ml/min; n = 149) või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (CL_{cr} 30...59 ml/min; n = 47) sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientide kliirensiga (CL_{cr} ≥ 90 ml/min; n = 209). Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole gemtuzumabosogamitsiini farmakokineetikat uuritud.

Lapsed

Populatsiooni mudeluuringu tulemused näitasid, et gemtuzumabosogamitsiini (hP67.6 antikeha ja konjugeerimata kalihheamütsiin) farmakokineetika oli AML-iga täiskasvanutel ja lastel pärast 9 mg/m² raviskeemi kasutamist sarnane.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Toksilisus avaldus peamiselt maksas, luuüdis ja lümfoidorganites, verepildis (erütrotsüütide massi ja vere valgeliblede, peamiselt lümfotsüütide arvu langus), neerudes, silmades ning isas- ja emasloomade suguorganites. Maksa, neerude ja isasloomade suguorganite kahjustused rottidel ning lümfoidsete kudede kahjustused ahvidel (rottidel ligikaudu 18 korda ja ahvidel 36 korda suuremate annuste juures kui inimeste kliiniline ekspositsioon pärast kolmanda inimestele mõeldud annuse [3 mg/m²] manustamist, AUC₁₆₈ alusel) olid pöördumatud. Toimed emasloomade suguorganitele ja silmadele ahvidega läbi viidud 12-nädalases uuringus olid kahjustavad (vastavalt ligikaudu 193 ja 322 korda suuremate annuste juures kui inimeste kliiniline ekspositsioon pärast kolmanda inimestele mõeldud annuse [3 mg/m²] manustamist, AUC₁₆₈ alusel). Loomudelitelt saadud pöördumatute leidude tähtsus inimestele ei ole täpselt teada. MYLOTARGi manustamise järgselt ei ole loomadel närvisüsteemile avalduvaid toimeid täheldatud. Rottidel, keda raviti muude antikeha-kalihheamütsiini konjugaatidega, täheldati muutusi närvisüsteemis.

Genotoksilisus

Gemtuzumabosogamitsiin leiti olevat klastogeenne. See on kooskõlas teadaoleva DNA ahelate katkemisega kalihheamütsiini ja muude kasvavastaste enediüün-antibiootikumide toimel. N-atsetüülglammakalihheamütsiini DMH (vabanev tsütotoksiin) leiti olevat mutageenne ja klastogeenne.

Kartsinogeensus

Gemtuzumabosogamitsiiniga ei ole vormikohaseid kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud. Toksilisuse uuringutes tekkisid rottidel preneoplastilised haiguskolded (minimaalne kuni kerge ovaalrakuline hüperplaasia) maksas annuste juures, mis on AUC₁₆₈ alusel ligikaudu 54 korda suuremad kui inimese kliiniline ekspositsioon pärast kolmanda inimestele mõeldud annuse (3 mg/m²) manustamist. Ahvidel ei täheldatud preneoplastilisi ega neoplastilisi haiguskoldeid annuste juures, mis on AUC₁₆₈ alusel ligikaudu 115 korda suuremad kui inimese kliiniline ekspositsioon pärast kolmanda inimestele mõeldud annuse (3 mg/m²) manustamist. Loomudelitelt saadud leidude tähtsus inimestele ei ole täpselt teada.

Reproduktsoonitoksilisus

Emaste rottide fertiilsusuuringus täheldati emasloomale toksiliste annuste juures kollakehade arvu vähest langust ja suurenenud lootesuremust (AUC₁₆₈ alusel ligikaudu 9,7 korda suuremad annused kui inimese kliiniline ekspositsioon pärast kolmanda inimestele mõeldud annuse [3 mg/m²] manustamist). 12-nädalases uuringus täheldati toimet emaste ahvide sünnituskanalile (munasarjade, munajuha, emaka ja emakakaela atroofia; annused olid ligikaudu 193 korda suuremad kui inimese kliiniline ekspositsioon pärast kolmanda inimestele mõeldud annuse [3 mg/m²] manustamist).

Isasloomade fertiilsuse uuringus hõlmasid isasloomade suguorganite kahjustused spermatogoonide ja spermatotsüütide arvu vähenemist, spermatiidide arvu vähenemist munandites ja spermarakkude arvu vähenemist munandimanuses, spermatiidide tuuma vakuolisatsiooni ja/või hiidrakude teket. Lisaks tuvastati munandite, munandimanuste ja piimanäärmete kahjustused ning toime fertiilsusele. Isaste rottide paaritamisel pärast 9-nädalast ravimivaba perioodi olid sperma ja fertiilsuse kahjustused süvenenud, kuid spermatogoonide ja spermatotsüütide arv munandites oli osaliselt taastunud. Isaste

rottide suguorganite kahjustused olid osaliselt pöörduvad või pöördumatud (vt lõik 4.6). Toimet isaste ahvide reproduktsiooniorganitele (munanditele, munandimanustele, seemnepõiekestele) täheldati ligikaudu 66 korda suuremate annuste juures kui inimeste kliiniline ekspositsioon pärast kolmanda inimestele mõeldud annuse (3 mg/m²) manustamist.

Embrüo- ja lootetoksilisuse uuringus täheldati loote kehakaalu langust, laineliste ribide esinemissageduse suurenemist loodetel ja looteskeleti luustumise aeglustumist. Embrüoletaalsus sages ja loote morfoloogilised anomaaliad olid muu hulgas varvaste väärareng, aordikaare puudumine, anomaaliad esijäsemete toruluudes, abaluude kujumuutused, lülisamba keskosa puudumine ja rinnakulülide kokkukasv. Emasloomale toksiliste annuste juures täheldati ka embrüoletaalsuse sagenemist. Madalaim embrüo-/lootekahjustusi põhjustanud annus vastas AUC₁₆₈ alusel ligikaudu 9,7 korda suuremale annusele kui inimese kliiniline ekspositsioon pärast kolmanda inimestele mõeldud annuse (3 mg/m²) manustamist (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dekstraan 40
Sahharoos
Naatriumkloriid
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Veevaba dinaatriumvesinikfosfaat

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata vial

5 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahus

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud MYLOTARGi lahust tuleb kaitsta valguse eest. Lahus tuleb kohe ära kasutada. Manustamiskõlblikuks muudetud või lahjendatud lahust ei tohi lasta külmuda.

Kui ravimit ei saa kohe ära kasutada, siis:

- pärast manustamiskõlblikuks muutmist võib originaalviaali hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 16 tundi või toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 3 tundi;
- lahjendatud lahust võib hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 18 tundi ja toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 6 tundi. Lubatud aeg toatemperatuuril (kuni 30 °C) hoidmiseks hõlmab lahjendatud lahuse ettevalmistamisele, vajadusel tasakaalustamisele ja patsiendile manustamisele kuluvat aega. Maksimaalne aeg lahjendatud lahuse ettevalmistamisest kuni manustamiseni ei tohi olla pikem kui 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida vialli originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaiguvärvi I tüüpi klaasviaal, millel on butüülkummist punnkork ja eemaldatava kattega ümbris. Üks viaal sisaldab 5 mg gemtuzumabosogamitsiini. Ühes karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel tuleb kasutada sobivat aseptilist meetodit. MYLOTARG on valgustundlik ja seda tuleb manustamiskõlblikuks muutmise, lahjendamise ja manustamise ajal kaitsta ultravioletvalguse eest.

Manustamiskõlblikuks muutmine

- Arvutage välja MYLOTARGi vajalik annus (mg).
- Enne manustamiskõlblikuks muutmist laske viaalil ligikaudu 5 minutit soojeneda, et see saavutaks toatemperatuuri (kuni 30 °C). Muutke iga 5 mg viaal 5 ml süsteveega manustamiskõlblikuks; selle tulemusel saate ühekordseks kasutamiseks ettenähtud gemtuzumabosogamitsiini lahuse kontsentratsiooniga 1 mg/ml.
- Lahustamise hõlbustamiseks keerutage viaali õrnalt. Ärge raputage.
- Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust võõrosakeste ja värvimuutuse osas. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuses võib leiduda väikeseid valgeid kuni valkjaid, läbipaistmatuid kuni läbipaistvaid, amorfseid kuni kiusarnaseid osakesi.
- MYLOTARG ei sisalda bakteriostaatilisi säilitusaineid.
- Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei saa kohe ära kasutada, võib seda hoida originaalviaalis külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 16 tundi või toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 3 tundi. Hoidke valguse eest kaitstult ja ärge laske külmuda.

Lahjendamine

- Arvutage patsiendi kehapiindala alusel välja, kui palju manustamiskõlblikuks muudetud lahust on sobiva annuse saamiseks vaja. Tõmmake see kogus viaalist süstlaga välja. MYLOTARGi viaalid sisaldavad 5 mg ravimpreparaati ilma ülehulgata. Suuniste kohaselt manustamiskõlblikusse muutmisel kontsentratsioonile 1 mg/ml on viaalist eraldatav kogus 4,5 mg (4,5 ml). Hoidke valguse eest kaitstult. Visake viaali alles jäänud manustamiskõlblikuks muudetud lahuse ära.
- Annused tuleb segada saavutamaks kontsentratsiooni vahemikus 0,075 mg/ml kuni 0,234 mg/ml alljärgnevate juhiste kohaselt.
 - Annused, mis on väiksemad kui 3,9 mg, tuleb ette valmistada süstlaga manustamiseks. Lisage manustamiskõlblikuks muudetud MYLOTARGi lahust süstlas olevale naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele, nii et lõplik kontsentratsioon jääks vahemikku 0,075 mg/ml kuni 0,234 mg/ml. Hoidke valguse eest kaitstult.
 - Annused, mis on 3,9 mg või suuremad, tuleb lahjendada süstlas või intravenoosse infusiooni kotis, mis sisaldab sobivas koguses naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, nii et lõplik kontsentratsioon jääks vahemikku 0,075 mg/ml kuni 0,234 mg/ml. Hoidke valguse eest kaitstult.
- Lahjendatud lahuse segamiseks võib infusioonikotti ettevaatlikult keerutada. Ärge raputage.
- MYLOTARGi lahust tuleb infundeerida kohe pärast naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega lahjendamist. Kui ravimit ei saa kohe ära kasutada, võib lahjendatud lahust hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 18 tundi ja toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 6 tundi. Lubatud aeg toatemperatuuril (kuni 30 °C) hoidmiseks hõlmab lahjendatud lahuse ettevalmistamisele, vajadusel tasakaalustamisele ja patsiendile manustamisele kuluvat aega. Maksimaalne aeg lahjendatud lahuse ettevalmistamisest kuni manustamiseni ei tohi olla pikem kui 24 tundi. Hoidke valguse eest kaitstult ja ärge laske külmuda.

- Soovitatav on kasutada DEHP-d sisaldavast polüvinüülkloriidist (PVC), etüleenvinüülatsetaadist (EVA) või polüolefiinist (polüpropüleen ja/või polüetüleen) valmistatud infusioonikotti.

Manustamine

- Lahjendatud lahus tuleb filtreerida. MYLOTARGi infundeerimiseks tuleb kasutada infusioonivoolikut, mis on varustatud madala valgusiduvusega, 0,2 mikronise polüetersulfoonist (PES) filtriga.
- Süstlaga manustatud annuste korral tuleb kasutada väikeseavalisi (mikroavadega) infusioonivoolikuid, mis on varustatud madala valgusiduvusega, 0,2 mikronise polüetersulfoonist (PES) filtriga.
- Infundeerimise ajal tuleb infusioonikotti või süstlaid valgust (sealhulgas ultravioletvalgust) blokeeriva katte abil valguse eest kaitsta. Infusioonivoolikut ei ole vaja valguse eest kaitsta.
- Infundeerige lahjendatud lahus 2 tunni jooksul. Infundeerimine tuleb lõpetada enne lahjendatud lahuse lubatud 6-tunnist hoidmisaega toatemperatuuril (kuni 30 °C).
- Soovitatav on kasutada PVC-st (DEHP-d sisaldav või mittesisaldav), polüuretaanist või polüetüleenist valmistatud infusioonivoolikuid.

MYLOTARGi ei tohi segada ega infundeerida koos teiste ravimitega.

Teavet lahjendamise, säilitamise ja infundeerimise kohta vt ka lõik 6.3.

Hävitamine

Kasutada tuleb vähivastastele ravimitele rakenduvaid toksiliste jäätmete hävitamise protseduure.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/18/1277/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. aprill 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MYLOTARG 5 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
gemtuzumabosogamitsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 5 mg gemtuzumabosogamitsiini.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 1 mg/ml gemtuzumabosogamitsiini.

3. ABIAINED

Dekstraan 40, sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, veevaba
dinaatriumvesinikfosfaat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/18/1277/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

MYLOTARG 5 mg kontsentradi pulber
gentuzumabosogamitsiin
IV infusioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

MYLOTARG 5 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber gemtuzumabosogamitsiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on MYLOTARG ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MYLOTARGi kasutamist
3. Kuidas MYLOTARGi manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MYLOTARGi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on MYLOTARG ja milleks seda kasutatakse

MYLOTARG sisaldab toimeainena vähivastast ravimit gemtuzumabosogamitsiini, mis koosneb vähirakkude hävitamiseks mõeldud ainega seotud monoklonaalsest antikehast. Monoklonaalne antikeha toimetab vähirakke hävitava aine vähirakkudesse. Monoklonaalne antikeha on valk, mis tunneb ära teatud vähirakud.

MYLOTARGi kasutatakse teatud tüüpi verevähi ravimiseks näiteks äge müeloidne leukeemia, mis põhjustab anomaalsete vere valgeliblede tootmist luuüdis. MYLOTARG on näidustatud ägeda müeloidse leukeemia raviks 15-aastastele ning vanematele patsientidele, kes ei ole muid raviviise proovinud. MYLOTARG ei ole näidustatud patsientidele, kellel on teatud tüüpi vähk, mida nimetatakse ägedaks promüelotsüütseks leukeemiaks.

2. Mida on vaja teada enne MYLOTARGi kasutamist

MYLOTARGi ei tohi teile manustada:

- kui olete gemtuzumabosogamitsiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ravimi esmakordselt saamise ja ravitsükli ajal teavitage oma arsti või meditsiiniõde, kui teil:

- **on praegu või on varem olnud probleeme maksaga:** MYLOTARG võib ravi ajal või pärast seda põhjustada potentsiaalselt eluohtlikku haigusseisundit nimetusega venooklusiivne maksahaigus, mille tagajärjel maksaveresooned kahjustuvad ja ummistuvad verehüüvetega ning mis võib kaasa tuua vedelikupeetuse, kehakaalu kiire tõusu, maksa mõõtmete suurenemise (võib olla valulik) ja astsiidi (liigse vedeliku hulga kogunemise kõhuõõnde).
- **allergiline reaktsioon:** tekib MYLOTARGi infundeerimise ajal või vahetult pärast seda vilistav hingamine, hingamisraskused, hingeldus või köha (rögaga või ilma), nõgestõbi, sügelus, turse, palavikuline tunne ja külmavärinad (infusiooniga seotud reaktsioonile viitavad nähud).
- **infektsioon:** on või kui arvate endal olevat infektsiooni, tekivad külmavärinad või värisemine või soojatunne või palavik. Mõned infektsioonid võivad olla tõsised ja osutada eluohtlikuks.
- **veritsus:** tekib ebatavaline veritsus, igemete veritsus, kui verevalumid tekivad kergelt või esineb regulaarselt ninaverejookse.

- **aneemia:** esineb peavalu, väsimustunnet, pearinglust või kahvatust.
- **infusioonireaktsioon:** tekivad MYLOTARGi infundeerimise ajal või vahetult pärast seda sümptomid nagu pearinglus, urineerimise harvenemine, segasusseisund, oksendamine, iiveldus, tursed, hingeldus või südame rütmihäired (tegemist võib olla potentsiaalselt eluohtliku tüsistusega, mida teatakse kui tuumori lüüsi sündroomi).

Lapsed ja noorukid

MYLOTARGi ei tohi kasutada lastel ega alla 15-aastastel noorukitel, kuna selles patsientide rühmas on andmed piiratud.

Muud ravimid ja MYLOTARG

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh käsimüügiravimeid ja taimseid preparaate.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Rasestumist ja lapse eostamist tuleb vältida, sest lapsel võivad tekkida kõrvaltoimed. Naised peavad kasutama kahte tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja vähemalt 7 kuud pärast viimase raviannuse saamist. Mehed peavad kasutama kahte tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimase raviannuse saamist. Teavitage viivitamatult oma arsti, kui te rasestute või teie partner rasestub selle ravimiga ravimise ajal.

Enne ravi tuleb otsida abi viljakuse säilitamise osas.

Kui vajate MYLOTARG-ravi, peate loobuma imetamisest ravi ajal ja vähemalt 1 kuu pärast ravi. Pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui tunnete end ebataavaliselt väsinuna, teil tekib pearinglus või peavalu (need on MYLOTARGi väga sagedased kõrvaltoimed), ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

MYLOTARG sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas MYLOTARGI manustatakse

- Arst või meditsiiniõde manustab MYLOTARGi aegamööda otse teie veeni (intravenoosne infusioon), protseduur kestab 2 tundi.
- Arst määrab teile sobiva annuse.
- Kui teil tekib MYLOTARGi kasutamise ajal teatud kõrvaltoimeid, võib arst või meditsiiniõde teie annust muuta, ravi ajutiselt katkestada või lõplikult ära jätta.
- Arst võib teie annust langetada olenevalt sellest, kuidas te ravile reageerite.
- Ravi ajal teeb arst teile vereanalüüse kõrvaltoimete ja ravivastuse kontrollimiseks.
- Enne MYLOTARG-ravi alustamist antakse teile ravimeid MYLOTARGi infundeerimise ajal või vahetult pärast seda tekkida võivate infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomite, nt palaviku ja külmavärinate vähendamiseks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja need võivad tekkida MYLOTARG-ravi ajal või pärast seda. Kui teil esineb ükskõik milline järgmistest rasketest kõrvaltoimetest, pöörduge viivitamatult oma arsti või meditsiiniõe poole (vt ka lõik 2 „Mida on vaja teada enne MYLOTARGi kasutamist”).

- **Probleemid maksaga**
Pöörduge kohe oma arsti poole, kui teil esineb: kiire kehakaalu langus, valu kõhu ülemises parempoolses küljes, vedelikupeetus, millega kaasneb kõhu pundumine. Teie arst võib teha vereanalüüsi ning tuvastada kõrvalekaldeid maksafunktsiooni vereanalüüsides, mis võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule haigusseisundile nimetusega venooklusiivne maksahaigus.
- **Verejooks (viitab vereliistakute vähesusele)**
Pöörduge kohe oma arsti poole, kui teil tekivad kergelt verevalumid, kui teil esineb regulaarselt ninaverejookse või kui teil tekib must tõrvjas väljahaide, vere kõhimine, verine röga, pööritustunne, minestamine või segasus.
- **Infektsioonid (teatud vere valgeliblede [neutrofiilide] arvu vähenemisega seotud nähud)**
Mõned infektsioonid võivad olla tõsised ning tingitud viirustest, bakteritest või muudest eluohtlikuks osutuda võivatest põhjustest.
- **Tüsistus, mida teatakse kui tuumori lüüsi sündroomi**
Pöörduge kohe oma arsti poole, kui teil tekivad pearinglus, urineerimise harvenemine, segasusseisund, oksendamine, iiveldus, tursed, hingeldus või südame rütmihäired.
- **Infusiooniga seotud reaktsioonid**
Seda tüüpi ravimid (monoklonaalsed antikehad) võivad põhjustada infusiooniga seotud reaktsioone nagu nahalööve, hingeldus, hingamisraskused, pitsitustunne rinnus, külmavärinad või palavik ja seljavalu.

Kõrvaltoimed on järgmised:

Väga sage (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- infektsioonid (sh rasked infektsioonid);
- vereliistakute (verehüübele kaasa aitavad vererakud) arvu vähenemine;
- vere valgeliblede vähenenud arv, mis võib põhjustada üldist nõrkustunnet ja kalduvust infektsioonide tekkeks;
- vere punaliblede vähenenud arv (aneemia), mis võib põhjustada nõrkustunnet ja hingeldust;
- suur veresuhkru sisaldus;
- söögiisu langus;
- peavalu;
- kiired südamelöögid;
- verejooks;
- madal vererõhk;
- kõrge vererõhk;
- hingeldus;
- oksendamine;
- kõhulahtisus;
- ülakõhuvalu;
- halb enesetunne (iiveldus);
- suupõletik;
- kõhukinnisus;

- kõrvalekalded maksa vereanalüüsi tulemustes (võib viidata maksakahjustusele);
- nahalööve;
- palavik;
- turse (liigne vedelik organismi kudedes, mis põhjustab käte ja jalgade turset);
- väsimus;
- külmavärinad;
- muutused erinevate ensüümide sisalduses veres (võib olla vereanalüüsiga tuvastatav);
- vere hüübimisaja pikenemine (mille tagajärjel võib pikeneda verejooksu kestus);
- suur kusihappe sisaldus veres.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- infusiooniga seotud reaktsioonide nähud, nt nahalööve, hingeldus, hingamisraskused, pitsitustunne rinnus, külmavärinad või palavik ja seljavalu MYLOTARGi infusiooni ajal või pärast seda;
- maksa mõõtmete suurenemise nähud (hepatomegalia), nt suurenenud kõht;
- kõrvalekalded maksafunktsioonis;
- liigse vedeliku kogunemine kõhuõõnde;
- seedehäired;
- söögitoru põletik;
- venooklusiivne maksahaigus, mis hõlmab: maksa mõõtmete suurenemise nähud, valu kõhu ülemises parempoolses küljes, naha ja silmavalgete kollakaks värvumine, vedeliku kogunemine kõhuõõnde, kehakaalu tõus, kõrvalekalded maksafunktsiooni vereanalüüsides;
- maksa- või vereprobleemidest põhjustatud naha ja silmavalgete kollakaks värvumine (ikterus);
- naha punetus;
- nahasügelus;
- organi puudulikkus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- maksapuudulikkus;
- Buddi-Chiari sündroom, mis hõlmab: valu kõhu ülemises parempoolses küljes, suurenenud mõõtmetega maks ja/või vedeliku kogunemine kõhuõõnde, mis on seotud verehüüvetega maksa veresoontes. Sümptomid võivad muuhulgas olla ka halb enesetunne (iiveldus) ja/või oksendamise.

Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- interstitsiaalne pneumoonia (kopsupõletik, mis põhjustab köha ja hingamisraskusi);
- vere valgeliblede väikese arvuga seotud soolepõletik;
- kusepõie põletik, mis põhjustab kusepõie verejooksu.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas MYLOTARGI säilitada

MYLOTARGi säilitamise eest vastutavad haigla või kliiniku tervishoiutöötajad.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaal: Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahus: manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud MYLOTARGi lahust tuleb kaitsta valguse eest. Lahus tuleb kohe ära kasutada. Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahust ei tohi lasta külmuda.

Kui ravimit ei kasutata kohe, siis:

- pärast manustamiskõlblikuks muutmist võib originaalviaali hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 16 tundi või toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 3 tundi;
- lahjendatud lahust võib hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 18 tundi ja toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 6 tundi. Lubatud aeg toatemperatuuril (kuni 30 °C) hoidmiseks hõlmab lahjendatud lahuse ettevalmistamisele, vajadusel tasakaalustamisele ja manustamisele kuluvat aega. Maksimaalne aeg lahjendatud lahuse ettevalmistamisest kuni manustamiseni ei tohi olla pikem kui 24 tundi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate enne manustamist võõrosakesi või värvimuutust.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida MYLOTARG sisaldab

- Toimeaine on gemtuzumabosogamitsiin.
- Üks viaal sisaldab 5 mg gemtuzumabosogamitsiini.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml kontsentreeritud lahust 1 mg/ml gemtuzumabosogamitsiini.
- Teised koostisosad on dekstraan 40, sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat. Vt lõik 2, „MYLOTARG sisaldab naatriumi“.

Kuidas MYLOTARG välja näeb ja pakendi sisu

MYLOTARG on infusioonilahuse kontsentradi pulber. See tarnitakse valge kuni valkja paakunud pulbri või pulbrina.

Ühes karbis on üks merevaiguvärvi klaasviaal, millel on kummikork ja eemaldatava kattega ümbris.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajale:

Manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel tuleb kasutada sobivat aseptilist meetodit. MYLOTARG on valgustundlik ja seda tuleb manustamiskõlblikuks muutmise, lahjendamise ja manustamise ajal kaitsta ultravioletvalguse eest.

Manustamiskõlblikuks muutmise

- Arvutage välja MYLOTARGi vajalik annus (mg).
- Enne manustamiskõlblikuks muutmist laske viaalil ligikaudu 5 minutit soojeneda, et see saavutaks toatemperatuuri (kuni 30 °C). Muutke iga 5 mg viaal 5 ml süsteveega manustamiskõlblikuks; selle tulemusel saate ühekordseks kasutamiseks ettenähtud gemtuzumabosogamitsiini lahuse kontsentratsiooniga 1 mg/ml.
- Lahustamise hõlbustamiseks keerutage viaali õrnalt. Ärge raputage.
- Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust võõrosakeste ja värvimuutuse osas. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuses võib leida väikeseid valgeid kuni valkjaid, läbipaistmatuid kuni läbipaistvaid, amorfseid kuni kiusarnaseid osakesi.
- MYLOTARG ei sisalda bakteriostaatilisi säilitusaineid.
- Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei saa kohe ära kasutada, võib seda hoida originaalviaalis külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 16 tundi või toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 3 tundi. Hoidke valguse eest kaitstult ja ärge laske külmuda.

Lahjendamine

- Arvutage patsiendi kehapindala alusel välja, kui palju manustamiskõlblikuks muudetud lahust on sobiva annuse saamiseks vaja. Tõmmake see kogus viaalist süstlaga välja. MYLOTARGi viaalid sisaldavad 5 mg ravimpreparaati ilma ülehulgata. Suuniste kohaselt manustamiskõlblikuks muutmiseks kontsentratsioonile 1 mg/ml on viaalist eraldatav kogus 4,5 mg (4,5 ml). Hoidke valguse eest kaitstult. Visake viaali alles jäänud manustamiskõlblikuks muudetud lahuse ära.
- Annused tuleb segada saavutamaks kontsentratsiooni vahemikus 0,075 mg/ml kuni 0,234 mg/ml alljärgnevate juhiste kohaselt.
 - Annused, mis on väiksemad kui 3,9 mg, tuleb ette valmistada süstlaga manustamiseks. Lisage manustamiskõlblikuks muudetud MYLOTARGi lahuse süstlas olevale naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele, nii et lõplik kontsentratsioon jääks vahemikku 0,075 mg/ml kuni 0,234 mg/ml. Hoidke valguse eest kaitstult.

- Annused, mis on 3,9 mg või suuremad, tuleb lahjendada süstlas või intravenoosse infusiooni kotis, mis sisaldab sobivas koguses naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, nii et lõplik kontsentratsioon jääks vahemikku 0,075 mg/ml kuni 0,234 mg/ml. Hoidke valguse eest kaitstult.
- Lahjendatud lahuse segamiseks võib infusioonikotti ettevaatlikult keerutada. Ärge raputage.
- MYLOTARGi lahus tuleb infundeerida kohe pärast naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega lahjendamist. Kui ravimit ei saa kohe ära kasutada, võib lahjendatud lahust hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 18 tundi ja toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 6 tundi. Lubatud aeg toatemperatuuril (kuni 30 °C) hoidmiseks hõlmab lahjendatud lahuse ettevalmistamisele, vajadusel tasakaalustamisele ja patsiendile manustamisele kuluvat aega. Maksimaalne aeg lahjendatud lahuse ettevalmistamisest kuni manustamiseni ei tohi olla pikem kui 24 tundi. Hoidke valguse eest kaitstult ja ärge laske külmuda.
- Soovitav on kasutada DEHP-d sisaldavast polüvinüülkloriidist (PVC), etüleenvinüülatsetaadist (EVA) või polüolefinist (polüpropüleen ja/või polüetüleen) valmistatud infusioonikotte.

Manustamine

- Lahjendatud lahus tuleb filtreerida. MYLOTARGi infundeerimiseks tuleb kasutada infusioonivoolikut, mis on varustatud madala valgusiduvusega, 0,2 mikronise polüetersulfoonist (PES) filtriga.
- Süstlaga manustatud annuste korral tuleb kasutada väikeseavalisi (mikroavadega) infusioonivoolikuid, mis on varustatud madala valgusiduvusega, 0,2 mikronise polüetersulfoonist (PES) filtriga.
- Infundeerimise ajal tuleb infusioonikotti või süstlaid valgust (sealhulgas ultravioletvalgust) blokeeriva katte abil valguse eest kaitsta. Infusioonivoolikut ei ole vaja valguse eest kaitsta.
- Infundeerige lahjendatud lahus 2 tunni jooksul. Infundeerimine tuleb lõpetada enne lahjendatud lahuse lubatud 6-tunnist hoidmisaega toatemperatuuril (kuni 30 °C).
- Soovitav on kasutada PVC-st (DEHP-d sisaldav või mittesisaldav), polüuretaanist või polüetüleenist valmistatud infusioonivoolikuid.

MYLOTARGi ei tohi segada ega infundeerida koos teiste ravimitega.

Hävitamine

- Kasutada tuleb vähivastastele ravimitele rakenduvaid toksiliste jäätmete hävitamise protseduure.