

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

MYLOTARG 5 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 5 mg gemtuzumabo ozogamicino.

Paruoštame (žr. 6.6 skyrių) tirpale yra 1 mg/ml gemtuzumabo ozogamicino.

Gemtuzumabas ozogamicinas – tai antikūno ir vaisto konjugatas (AVK), kurį sudaro į CD33 nukreiptas monokloninis antikūnas (hP67.6; rekombinantinis humanizuotas imunoglobulinas [Ig] G4, kapa antikūnas, žinduolių ląstelių kultūros pagamintas NS0 ląstelėse), kovalentiškai sujungtas su citotoksine medžiaga N-acetil-gama-kalicheamicinu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Baltas arba baltasvvas liofilizatas arba milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

MYLOTARG sudėtinė terapija su daunorubicinu (DauNR) ir citarabinu (AraC) skirta 15 metų ir vyresnių pacientų, sergančių anksčiau negydyta *de novo* CD33 teigiama ūmine mieloidine leukemija (ŪML), išskyrus ūminę promielocitinę leukemiją (ŪPL), gydymui (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

MYLOTARG reikia skirti prižiūrint vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties turinčiam gydytojui ir procedūrą atliekant vietoje, kurioje skubiam panaudojimui paruoštos visos reikiamos reanimacijos priemonės.

MYLOTARG galima skirti tik pacientams, kurie gali būti gydomi taikant intensyviąją įvadinę chemoterapiją.

Siekiant susilpninti su infuzija susijusius simptomus, 1 valandą prieš dozės skyrimą rekomenduojamas išankstinis gydymas kortikosteroidiniais, antihistamininiais ir acetaminofeno vaistinėmis preparatais (arba paracetamoliu) (žr. 4.4 skyrių).

Reikia imtis atitinkamų su navikų lize susijusios hiperurikemijos išsivystymo profilaktikos priemonių, pvz., hidratacijos, antihiperurikeminių arba kitų vaistinių preparatų hiperurikemijai gydyti skyrimo (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Įvadinis kursas

Rekomenduojamoji MYLOTARG dozė yra 3 mg/m² (iki maksimalios vieno 5 mg flakono dozės), skiriama 2 valandų trukmės infuzijos būdu 1-ąją, 4-ąją ir 7-ąją paromis kartu su DauNR 60 mg/m² per

parą, skiriamu 30 minučių trukmės infuzijos būdu nuo 1-osios iki 3-osios paros, ir AraC 200 mg/m² per parą, skiriamu nuolatinės infuzijos būdu nuo 1-osios iki 7-osios paros.

Jeigu reikia antro įvadinio kurso, MYLOTARG negalima skirti antrajai įvadinei terapijai. Antrajam įvadiniam ciklui galima skirti tik DauNR ir AraC šiomis rekomenduojamomis dozėmis: 35 mg/m² per parą DauNR 1-ąją ir 2-ąją paromis bei 1 g/m² kas 12 valandų AraC nuo 1-osios iki 3-osios paros.

Poveikio įtvirtinimas

Pacientams, po įvadinio gydymo pasiekusiems visišką remisiją (VR), kuri nustatoma esant mažiau nei 5 % blastų normalų ląstelių skaičių turinčiuose kaulų čiulpuose ir didesniai nei $1,0 \times 10^9$ ląstelių litre absoliučiajam neutrofilų skaičiui (ANS), kai kraujo plokštelių skaičius periferiniame kraujyje – $100 \times 10^9/l$ arba didesnis neatlikus kraujo perpylimo, skiriami ne daugiau kaip 2 įtvirtinamieji kursai į veną leidžiamu DauNR (60 mg/m² 1 dieną [pirmasis kursas] arba 2 dienas [antrasis kursas]) kartu su į veną leidžiamu AraC (1 g/m² per 12 valandų 2 valandų trukmės infuzijos būdu nuo 1-osios iki 4-osios paros) ir į veną leidžiamu MYLOTARG (3 mg/m² dozė, leidžiama 2 valandų infuzijos būdu, iki maksimalios vieno 5 mg flakono dozės 1-ąją parą).

1 lentelė. MYLOTARG dozavimo režimas kartu su chemoterapija

Gydymo kursas	MYLOTARG	daunorubicinas	citarabinas
Įvadinis kursas ^a	3 mg/m ² dozė (iki maksimalios vieno 5 mg flakono dozės) 1-ąją, 4-ąją ir 7-ąją paromis	60 mg/m ² per parą nuo 1-osios iki 3-osios paros	200 mg/m ² per parą nuo 1-osios iki 7-osios paros
Antrasis įvadinis (jeigu reikia)	MYLOTARG negalima skirti antrajam įvadiniam gydymui.	35 mg/m ² per parą nuo 1-osios iki 2-osios paros	1 g/m ² kas 12 valandų nuo 1-osios iki 3-osios paros
1-asis įtvirtinamasis kursas ^{a,b}	3 mg/m ² dozė (iki maksimalios vieno 5 mg flakono dozės) 1-ąją parą	60 mg/m ² per parą 1-ąją parą	1 g/m ² kas 12 valandų nuo 1-osios iki 4-osios paros
2-asis įtvirtinamasis kursas ^{a,b}	3 mg/m ² dozė (iki maksimalios vieno 5 mg flakono dozės) 1-ąją parą	60 mg/m ² per parą nuo 1-osios iki 2-osios paros	1 g/m ² kas 12 valandų nuo 1-osios iki 4-osios paros

^a. Dozių keitimo informaciją žr. 3 ir 4 lentelėse.

^b. Pacientams, patyrusiems visišką remisiją (VR) po įvadinio kurso.

Dozės ir grafiko keitimas

Grafiko keitimas esant hiperleukocitozei

Pacientams, sergantiems hiperleukocitine (leukocitų skaičius $\geq 30\,000/mm^3$) ŪML, rekomenduojama atlikti citoredukciją taikant arba leukaferezę, arba skiriant per burną vartojamą hidroksiuręją arba AraC su hidroksiuręja arba be jos, kad 48 valandas prieš MYLOTARG skyrimą sumažėtų periferinių baltųjų kraujo kūnelių (BKK) skaičius.

Jeigu anksčiau negydyta *de novo* hiperleukocitine ŪML sergantiems pacientams, kuriems taikoma MYLOTARG sudėtinė terapija, leukoredukcijai skiriamas AraC su hidroksiuręja arba be jos, gydymas skiriamas šiuo modifikuotu grafiku (2 lentelė):

2 lentelė. Modifikuotasis grafikas gydant hiperleukocitozę citarabinu

Gydymo kursas	MYLOTARG	daunorubicinas	citarabinas	hidroksiurėja
Įvadinis kursas ^a	3 mg/m ² dozė (iki maksimalios vieno 5 mg flakono dozės) 3-iąją, 6-ąją ir 9-ąją paromis	60 mg/m ² per parą nuo 3-iosios iki 5-osios paros	200 mg/m ² per parą nuo 1-osios iki 7-osios paros	1 para (pagal standartinę medicinos praktiką)

Dozės rekomendacijas įtvirtinamajam kursui žr. 1 lentelėje.

^a Papildomą dozių keitimo informaciją žr. 3 ir 4 lentelėse.

Dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą

MYLOTARG dozę keisti rekomenduojama, atsižvelgiant į saugumą ir toleravimą konkrečiam žmogui (žr. 4.4 skyrių). Norint suvaldyti tam tikras nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą, gali reikėti sustabdyti dozės skyrimą arba visiškai nutraukti MYLOTARG vartojimą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

3 ir 4 lentelėse pateiktos dozės keitimo gairės esant (atitinkamai) hematologiniam arba nehematologiniam toksiniam poveikiui.

3 lentelė. Dozės keitimas esant hematologiniam toksiniam poveikiui

Hematologinis toksinis poveikis	Dozės keitimas
Persistuojanti trombocitopenija (Planuojamą įtvirtinamojo kurso dieną kraujo plokštelių skaičius <100 000/mm ³)	<ul style="list-style-type: none"> Atidėkite įtvirtinamojo kurso pradžią. Jeigu per 14 parų po planuotos įtvirtinamojo kurso pradžios atsistato $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ kraujo plokštelių skaičius, pradėkite įtvirtinamąją terapiją (aprašą žr. 1 lentelėje). Jeigu per 14 parų po planuotos įtvirtinamojo kurso pradžios atsistato $< 100\ 000/\text{mm}^3$, bet $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ kraujo plokštelių skaičius, gydymo MYLOTARG vėl pradėti negalima, o įtvirtinamosios terapijos metu reikia skirti tik DauNR ir AraC. Jeigu kraujo plokštelių skaičius išlieka $< 50\ 000/\text{mm}^3$ daugiau nei 14 parų, reikia iš naujo įvertinti įtvirtinamąją terapiją ir atlikti KČA, kad būtų galima iš naujo įvertinti paciento būklę.
Persistuojanti neutropenija	<ul style="list-style-type: none"> Jeigu per 14 parų po planuotos įtvirtinamojo kurso pradžios (14 parų po hematologinio atsistatymo po ankstesnio kurso) neutrofilų skaičius neatsistato iki daugiau kaip $500/\text{mm}^3$, MYLOTARG vartojimą reikia nutraukti (MYLOTARG negalima skirti su įtvirtinamaisiais kursais).

Santrumpos: ŪML = ūminė mieloidinė leukemija; AraC = citarabinas; KČA = kaulų čiulpų aspiratas, DauNR = daunorubicinas.

4 lentelė. Dozės keitimas esant nehematologiniam toksiniam poveikiui

Nehematologinis toksinis poveikis	Dozės keitimas
VOL (SOS)	Visiškai nutraukite gydymą MYLOTARG (žr. 4.4 skyrių).
Bendrasis bilirubinas $> 2 \times \text{VNR}$, o AST ir (arba) ALT $> 2,5 \times \text{VNR}$	Atidėti gydymą MYLOTARG, kol bendrasis bilirubinas atsistatys iki $\leq 2 \times \text{VNR}$, o AST ir ALT – iki $\leq 2,5 \times \text{VNR}$ prieš kiekvieną tolesnę dozę. Jei suplanuotos dozės vartojimas atidedamas ilgiau kaip 2 paroms tarp viena po kitos atliekamų infuzijų, apsvarstykite galimybę praleisti suplanuotą dozę.
Su infuzija susijusios reakcijos	Sustabdykite infuziją ir imkitės tinkamų medicininių būklės valdymo priemonių, atsižvelgdami į simptomus. Pacientus reikia stebėti, kol visiškai išnyks požymiai ir simptomai, tada galima tęsti infuziją. Pasireiškus sunkių arba gyvybei pavojingų infuzijos reakcijų apsvarstykite galimybę visiškai nutraukti gydymą (žr. 4.4 skyrių).
Kitoks sunkus ar gyvybei pavojingas nehematologinis toksinis poveikis	Atidėkite gydymą MYLOTARG, kol toksinis poveikis taps ne sunkesnis nei lengvas. Jei suplanuotos dozės vartojimas atidedamas ilgiau kaip 2 paroms tarp viena po kitos atliekamų infuzijų, apsvarstykite galimybę praleisti suplanuotą dozę.

Santrumpos: ALT = alaninaminotransferazė; AST = aspartataminotransferazė; SOS = sinusoidinis obstrukcinis sindromas; VNR = viršutinė normos riba; VOL = venų okliuzinė liga.

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, turintiems kepenų funkcijos sutrikimą, kai bendrasis bilirubinas yra $\leq 2 \times$ viršutinės normos ribos (VNR), o aspartataminotransferazė (AST) / alaninaminotransferazė (ALT) $\leq 2,5 \times \text{VNR}$, pradinės dozės koreguoti nereikia. Atidėkite gydymą MYLOTARG, kol bendrasis bilirubinas atsistatys iki $\leq 2 \times \text{VNR}$, o AST ir ALT – iki $\leq 2,5 \times \text{VNR}$ prieš kiekvieną tolesnę dozę (žr. 4 lentelę ir 4.4 bei 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, turintiems lengvą arba vidutinį inkstų funkcijos sutrikimą, dozės koreguoti nereikia. MYLOTARG tyrimų su pacientais, turinčiais sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, neatlikta. MYLOTARG klirensas nevyksta per inkstus; farmakokinetinės savybės pacientams, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, nežinomos (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi

Senyviems pacientams (≥ 65 metų) dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

MYLOTARG saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 15 metų pacientams neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

MYLOTARG skirtas leisti į veną, o prieš skyrimą jį reikia paruošti ir praskiesti (žr. 6.6 skyrių). Paruošus iki 1 mg/ml koncentracijos, iš vieno flakono galima ištraukti 4,5 mg (4,5 ml) tirpalo. Paruoštas ir praskiestas tirpalas leidžiamas į veną 2 valandų trukmės infuzijos būdu atidžiai stebint klinikinius parametrus, įskaitant pulsą, kraujospūdį ir temperatūrą. MYLOTARG negalima leisti į veną smūginės dozės arba boliuso forma (žr. 6.6 skyrių).

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Toksinis poveikis kepenims, įskaitant kepenų venų okliuzinę ligą (sinusoidinį obstrukcinį sindromą) (VOL (SOS))

Gauta pranešimų apie pacientams, gydytiems MYLOTARG, pasireiškusių toksinį poveikį kepenims, įskaitant pavojingą gyvybei ir kartais mirtiną kepenų nepakankamumą ir VOL (SOS) (žr. 4.8 skyrių).

Remiantis galimų rizikos veiksnių analize, suaugusiems pacientams, prieš kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją (KKLT) arba po jos vartojusiems tik MYLOTARG, ir pacientams, turintiems vidutinį arba sunkų kepenų pažeidimą, padidėja VOL išsivystymo rizika (žr. 4.8 skyrių).

Dėl VOL (SOS) rizikos reikia atidžiai stebėti VOL (SOS) požymius ir simptomus; tai gali būti ALT, AST, bendrojo bilirubino ir šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas (šiuos rodiklius reikia tikrinti prieš kiekvieną MYLOTARG dozę), hepatomegalija (kuri gali būti skausminga), staigus kūno masės augimas ir ascitas. Stebint vien bendrąjį bilirubiną gali būti nustatyti ne visi pacientai, kuriems kyla VOL (SOS) rizika. Pacientams, kuriems atsirado kepenų rodmenų nukrypimų, kepenų tyrimų rezultatus ir klinikinius toksinio poveikio kepenims požymius bei simptomus rekomenduojama stebėti dažniau. Pacientams, kuriems toliau atliekama KKLT, laikotarpiu to KKLT rekomenduojama atitinkamai atidžiai stebėti kepenų parametrus. Tarp VOL ir KKLT laiko, atsižvelgiant į didesnes MYLOTARG monoterapijos dozes, galutinio ryšio nenustatyta, visgi ALFA-0701 tyrime rekomenduota tarp paskutinės MYLOTARG dozės ir KKLT išlaikyti 2 mėnesių intervalą.

Norint suvaldyti toksinio poveikio kepenims požymius ir simptomus gali reikėti sustabdyti dozę skyrimą arba nutraukti MYLOTARG vartojimą (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems išsivystė VOL (SOS), gydymą MYLOTARG reikia nutraukti ir juos gydyti taikant standartinę medicinos praktiką.

Su infuzija susijusios reakcijos (įskaitant anafilaksiją)

Klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie su infuzija susijusias reakcijas, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.8 skyrių). Poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie mirtimi pasibaigusias infuzijos reakcijas. Gali pasireikšti tokios su infuzija susijusios reakcijos, kaip karščiavimas ir šaltkrėtis, rečiau hipotenzija, tachikardija ir kvėpavimo sutrikimai; jos gali išsivystyti per pirmąsias 24 valandas po skyrimo. MYLOTARG infuziją reikia atlikti atidžiai stebint klinikinius parametrus, įskaitant pulsą, kraujospūdį ir temperatūrą. 1 valandą prieš MYLOTARG dozės skyrimą rekomenduojamas išankstinis gydymas kortikosteroidiniais, antihistamininiais vaistinėmis preparatais ir acetaminofenu (arba paracetamoliu) (žr. 4.2 skyrių). Infuziją reikia nedelsiant nutraukti, jeigu pacientams atsiranda sunkių reakcijų apraiškų, ypač dispnėja, bronchų spazmai arba kliniškai reikšminga hipotenzija. Pacientus reikia stebėti, kol visiškai išnyks požymiai ir simptomai. Pacientams, kuriems išsivystė anafilaksijos požymių arba simptomų, įskaitant sunkius kvėpavimo sutrikimus arba kliniškai reikšmingą hipotenziją, primygtinai rekomenduojama apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę (žr. 4.2 skyrių).

Mielosupresija

Klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie neutropeniją, trombocitopeniją, anemiją, leukopeniją, febrilinę neutropeniją, limfopeniją ir pancitopeniją, kurios kartais buvo pavojingos gyvybei arba baigėsi mirtimi (žr. 4.8 skyrių). Su neutropenija ir trombocitopenija susijusios reakcijos gali būti atitinkamai infekcijos ir kraujavimo (hemoragijos) reakcijos. Gauta pranešimų apie infekcijas ir kraujavimo (hemoragijos) reakcijas, kurios kartais buvo pavojingos gyvybei arba baigėsi mirtimi.

Prieš kiekvieną MYLOTARG dozę reikia nustatyti visų kraujo ląstelių skaičių. Gydomo metu reikia stebėti pacientus, ar nepasireiškia infekcijos, kraujavimo (hemoragijos) ar kitų mielosupresijos reiškinų požymių bei simptomų. Gydomo metu ir po jo reikia atlikti įprastinį klinikinį bei laboratorinį ištyrimą.

Gydant pacientų, kuriems išsivystė sunki infekcija, kraujavimas (hemoragija) arba kitokių mielosupresijos reiškinų (įskaitant sunkią neutropeniją arba trombocitopeniją), būklę gali reikėti atidėti dozės skyrimą arba visiškai nutraukti MYLOTARG vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Navikų lizės sindromas (NLS)

Klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie NLS (žr. 4.8 skyrių). Poregistraciniu laikotarpiu pranešta apie mirtimi pasibaigusius NLS atvejus, kurie komplikavosi į ūminį inkstų nepakankamumą. Siekiant sumažinti NLS išsivystymo riziką, hiperleukocitine ŪML sergantiems pacientams reikia apsvarstyti leukoredukcijos galimybę skiriant hidroksiurėjos arba atliekant leukafarezę, kad prieš MYLOTARG skyrimą periferinių BKK skaičius sumažėtų iki mažiau nei 30 000/mm³ (žr. 4.2 skyrių).

Pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia NLS požymių ir simptomų, bei gydyti taikant standartinę medicinos praktiką. Reikia imtis atitinkamų su navikų lize susijusios hiperurikemijos išsivystymo profilaktikos priemonių, kaip antai atlikti hidrataciją, skirti antihiperurikeminių vaistinių preparatų (pvz., alopurinolio) arba kitų vaistinių preparatų hiperurikemijai gydyti (pvz., rasburikazės).

ŪML esant nepalankios rizikos citogenetikai

MYLOTARG veiksmingumas nustatytas ŪML sergantiems pacientams esant palankios arba tarpinės rizikos citogenetikai, tačiau yra abejonių dėl poveikio dydžio pacientams, kai yra nepalanki citogenetika (žr. 5.1 skyrių). Gavus citogenetinio tyrimo rezultatus pacientams, dėl naujai diagnozuotos *de novo* ŪML gydomiems MYLOTARG kartu su daunorubicinu ir citarabinu, reikia apsvarstyti, ar tikėtina gydymo MYLOTARG tęsimo nauda konkrečiam pacientui atsveria riziką (žr. 5.1 skyrių).

Kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims arba vaisingo amžiaus moterų partneriams reikia patarti naudoti 2 veiksmingos kontracepcijos metodus gydymo MYLOTARG metu ir ne trumpiau kaip 7 mėnesius (moterims) arba 4 mėnesius (vyrams) po paskutinės dozės (žr. 4.6 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Kiekvienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šis vaistinis preparatas gali būti ruošiamas su tirpalais, kurių sudėtyje yra natrio (žr. 4.2 ir 6.6 skyrius). Į tai reikia atsižvelgti skaičiuojant bendrą natrio, kurį pacientas gauna iš visų šaltinių, kiekį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių vaistinių preparatų sąveikos su MYLOTARG tyrimų neatlikta. Turimi *in vitro* tyrimų duomenys pateikti 5.2 skyriuje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterų bei vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti vengti pastoti MYLOTARG vartojimo metu.

Vaisingo amžiaus moterims arba vaisingo amžiaus moterų partneriams reikia patarti naudoti 2 veiksmingos kontracepcijos metodus gydymo MYLOTARG metu ir ne trumpiau kaip 7 mėnesius (moterims) arba 4 mėnesius (vyrams) po paskutinės dozės.

Nėštumas

Duomenų apie gemtuzumabo ozogamicino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

MYLOTARG nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tikėtina nauda motinai didesnė už galimą riziką vaisiui. Nėščiasias ar gemtuzumabo ozogamicino vartojimo metu pastojusias pacientes arba vaistinio preparato vartojančius nėščiąjų partnerius reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nėra informacijos apie gemtuzumabo ozogamicino arba jo metabolitų patekimą į motinos pieną, poveikį žindomam vaikui arba poveikį pieno gamybai. Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą žindomiems vaikams, moterims negalima žindyti gydymo MYLOTARG metu ir bent 1 mėnesį po paskutinės dozės (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Informacijos apie poveikį pacientų vaisingumui nėra. Remiantis ikiklinikiniais gautais duomenimis, gydymas gemtuzumabo ozogamicinu gali neigiamai paveikti vyrų ir moterų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Prieš gydymą ir vyrams, ir moterims reikia kreiptis patarimo dėl vaisingumo išsaugojimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

MYLOTARG gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Pacientams reikia pasakyti, kad gydymo MYLOTARG metu jie gali jausti nuovargį, svaigulį ir galvos skausmą (žr. 4.8 skyrių), todėl vairuoti arba valdyti mechanizmus turi atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendri MYLOTARG saugumo duomenys pagrįsti ūmine mieloidine leukemija sergančių pacientų duomenimis, gautais sudėtinės terapijos tyrimu ALFA-0701, monoterapijos tyrimais ir remiantis poregistracinio laikotarpio patirtimi. Atlikto sudėtinės terapijos tyrimo metu surinkti saugumo duomenys, kuriuos sudarė pasirinktos terapijos skubaus gydymo reikalaujantys nepageidaujami (SGRN) reiškiniai, laikomi svarbiausiais norint suvokti MYLOTARG saugumo profilį, sudarė visų laipsnių hemoragija, visų laipsnių VOL ir sunkios infekcijos. Visi šie SGRN reiškiniai patvirtinti kaip nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą. Kadangi toks duomenų rinkimas ribotas, 5 lentelėje pateikiami ir sudėtinės terapijos tyrimų laboratoriniai duomenys. Informacija apie nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą, gauta monoterapijos tyrimais, taikant nefrakcionuotą režimą (tyrimai 201/202/203) ir remiantis poregistracinio laikotarpio patirtimi, pateikiama 6 lentelėje, ir informacija apie monoterapijos tyrimą B1761031, taikant frakcionuotą režimą, pateikta tolesniame skyriuje, siekiant išsamiai apibūdinti nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą.

Sudėtinės terapijos tyrimo ALFA-0701 pasireiškė šios kliniškai reikšmingos pavojingos

nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą: toksinis poveikis kepenims, įskaitant VOL (SOS) (3,8 %); hemoragija (9,9 %), sunki infekcija (41,2 %) ir navikų lizės sindromas (1,5 %).

Monoterapijos tyrimuose (tyrimai 201/202/203) tarp kliniškai reikšmingų pavojingų reakcijų į vaistinių preparatą dar pasireiškė su infuzija susijusios reakcijos (2,5 %), trombocitopenija (21,7 %) ir neutropenija (34,3 %). Monoterapijos tyrimo B1761031 metu kliniškai reikšmingos sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą buvo infekcija (30,0 %), febrilinė neutropenija (22,0 %), karščiavimas (6,0 %), hemoragija (4,0 %), trombocitopenija (4,0 %), anemija (2,0 %) ir tachikardija (2,0 %).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą (>30 %) sudėtinės terapijos tyrime buvo hemoragija ir infekcija. Monoterapijos tyrimuose (tyrimai 201/202/203) dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą (>30 %) buvo karščiavimas, pykinimas, infekcija, šaltkrėtis, hemoragija, vėmimas, trombocitopenija, nuovargis, galvos skausmas, stomatitas, viduriavimas, pilvo skausmas ir neutropenija. Monoterapijos tyrimo B1761031 metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą (> 30 %) buvo infekcija (50,0 %), febrilinė neutropenija (40,0 %) ir hemoragija (32,0 %).

Sudėtinės terapijos tyrime dažniausiai (≥ 1 %) gydymą visiškai nutraukti reikėjo dėl šių nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatą: trombocitopenijos, VOL, hemoragijos ir infekcijos. Monoterapijos tyrimuose (tyrimai 201/202/203) dažniausiai (≥ 1 %) gydymą visiškai nutraukti reikėjo dėl šių nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatą: infekcijos, hemoragijos, dauginės organų disfunkcijos ir VOL. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą, dėl kurių monoterapijos tyrimo B1761031 metu reikėjo visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo infekcija ir karščiavimas.

Nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatą lentelė

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą pateiktos pagal organų sistemų klasę (OSK) ir dažnio kategorijas, apibūdinamas šiomis sutartinėmis sąvokomis: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Atrinktos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, nustatytos pacientams, vartojusiems MYLOTARG sudėtinės terapijos tyrime (ALFA-0701)**

Organų sistemų klasė <i>Dažnis</i> Standartinis terminas	MYLOTARG + daunorubicinas + citarabinas (N = 131)		daunorubicinas + citarabinas (N = 137)	
	Visų laipsnių %	3 arba 4 laipsnio %	Visų laipsnių %	3 arba 4 laipsnio %
Infekcijos ir infestacijos				
<i>Labai dažnas</i>				
Infekcija ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Kraujagyslių sutrikimai				
<i>Labai dažnas</i>				
Hemoragija ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
<i>Dažnas</i>				
Kepenų venų okliuzinė liga ^c	4,6	2,3	1,5	1,5
Tyrimai ***				
<i>Labai dažnas</i>				
Hemoglobino kiekio sumažėjimas	100	86,2	100	89,7
Kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas	100	100	100	100
Baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas	100	100	99,3	99,3
Limfocitų skaičiaus (absoliučiojo) sumažėjimas	98,5	90,7	97,8	89,6
Neutrofilų skaičiaus sumažėjimas	97,7	96,1	98,5	97,0
Hiperglikemija	92,0	19,2	91,1	17,8
Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas	89,2	14,0	73,9	9,0
Protrombino laiko padidėjimas	84,8	3,3	89,1	0
Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko pailgėjimas	80,0	6,4	57,5	5,5
Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas	79,7	13,3	68,9	5,3
Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas	78,3	10,9	81,3	15,7
Bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas	51,6	7,1	50,8	3,8
Hiperurikemija	32,5	2,6	28,5	0

Santrumpos: N = pacientų skaičius; PT = standartinis terminas.

*Įskaitant mirtiną baigtį.

**Šiame naujai diagnozuotos ŪML tyrime kaupti tik atrinkti saugumo duomenys.

***Dažnis pagrįstas laboratorinėmis vertėmis (laipsnis pagal NCI CTCAE v4.03).

^a. Infekcija apima sepsį ir bakteriemiją (53,4 %), grybelinę infekciją (15,3 %), apatinių kvėpavimo takų infekciją (5,3 %), bakterinę infekciją (9,2 %), skrandžio ir (arba) žarnyno infekciją (8,4 %), odos infekciją (2,3 %) ir kitas infekcijas (28,4 %).

^b. Hemoragija apima centrinės nervų sistemos hemoragiją (3,1 %), viršutinio virškinimo trakto hemoragiją (33,6 %), apatinio virškinimo trakto hemoragiją (17,6%), poodinę hemoragiją (60,3 %), kitas hemoragijas (64,9 %) ir epistaksę (62,6 %).

^c. Kepenų venų okliuzinė liga apima pranešimus apie šiuos PT: venų okliuzinė liga ir kepenų venų okliuzinė liga*.

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, nustatytos pacientams, vartojusiems MYLOTARG monoterapijos* tyrimuose ir poregistraciniu laikotarpiu**

Organų sistemų klasė <i>Dažnis</i> Standartinis terminas	Visų laipsnių %	3 arba 4 laipsnio %
Infekcijos ir infestacijos		
<i>Labai dažnas</i>		
Infekcija ^{*a}	68,2	32,8
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
<i>Labai dažnas</i>		
Febrilinė neutropenija	19,1	11,6
Trombocitopenija ^b	48,4	48,0
Neutropenija ^c	30,3	29,2
Anemija ^d	27,1	24,2
Leukopenija ^e	26,7	26,7
<i>Dažnas</i>		
Pancitopenija ^f	5,0	4,3
Limfopenija ^g	3,6	3,2
Imuninės sistemos sutrikimai		
<i>Dažnas</i>		
Su infuzija susijusi reakcija ^h	7,6	3,6
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
<i>Labai dažnas</i>		
Hiperglikemija ⁱ	11,2	6,9
Apetito sumažėjimas	27,1	6,1
<i>Dažnas</i>		
Navikų lizės sindromas ^{**}	2,5	1,8
Nervų sistemos sutrikimai		
<i>Labai dažnas</i>		
Galvos skausmas	38,3	12,3
Širdies sutrikimai		
<i>Labai dažnas</i>		
Tachikardija ^j	13,0	4,3
Kraujagyslių sutrikimai		
<i>Labai dažnas</i>		
Hemoragija ^{*k}	67,1	23,8
Hipotenzija ^l	20,2	14,8
Hipertenzija ^m	17,3	10,5
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
<i>Labai dažnas</i>		
Dispėja ⁿ	27,4	12,6
<i>Dažnis nežinomas</i>		
Intersticinis plaučių uždegimas [*]		
Virškinimo trakto sutrikimai		
<i>Labai dažnas</i>		
Vėmimas	60,6	33,6
Viduriavimas	33,9	14,8
Pilvo skausmas ^o	33,2	7,2
Pykinimas	71,1	39,3
Stomatitas ^p	36,1	12,3
Vidurių užkietėjimas	25,3	5,0
<i>Dažnas</i>		
Ascitas	2,9	0,4
Dispepsija	8,7	1,1
Ezofagitas	1,8	0,7
<i>Dažnis nežinomas</i>		
Neutropeninis kolitas [*]		

Organų sistemų klasė <i>Dažnis</i>	Visų laipsnių %	3 arba 4 laipsnio %
Standartinis terminas		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
<i>Labai dažnas</i>		
Transaminazių kiekio padidėjimas ^a	24,5	18,8
Hiperbilirubinemija ^f	13,0	10,5
<i>Dažnas</i>		
Kepenų venų okliuzinė liga ^{*s}	2,9	1,1
Hepatomegalija	2,5	0,7
Gelta	2,2	1,1
Kepenų funkcijos sutrikimas ^t	2,5	1,4
Gama gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas	1,8	0,7
<i>Nedažnas</i>		
Kepenų nepakankamumas ^{*#}	0,4	0,4
Bado-Chiari (<i>Budd-Chiari</i>) sindromas [#]	0,4	0,4
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
<i>Labai dažnas</i>		
Išbėrimas ^u	19,9	5,8
<i>Dažnas</i>		
Eritema ^v	9,4	2,2
Niežėjimas (<i>Pruritus</i>)	5,4	0,4
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
<i>Dažnis nežinomas</i>		
Hemoraginis cistitas [*]		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
<i>Labai dažnas</i>		
Karščiavimas ^w	82,7	52,3
Edema ^x	21,3	3,2
Nuovargis ^y	41,2	11,2
Šaltkrėtis	67,9	17,3
<i>Dažnas</i>		
Dauginė organų disfunkcija [*]	2,2	0,7
Tyrimai		
<i>Labai dažnas</i>		
Laktatdehidrogenazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	16,6	7,2
<i>Dažnas</i>		
Šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	8,7	6,1

*Įskaitant mirtiną baigtį.

**Įskaitant mirtimi pasibaigusias nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą poregistraciniu laikotarpiu.

***MYLOTARG gydant recidyvavusią ŪML (9 mg/m²) (tyrimai 201/202/203).

#Pavieniai atvejai.

Santrumpa: PT = standartinis terminas

- Į infekcijų grupę įtraukti: sepsis ir bakteriemija (25,6 %), grybelinė infekcija (10,5 %), apatinių kvėpavimo takų infekcija (13,0 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (4,3 %), bakterinė infekcija (3,6 %), virusinė infekcija (24,2 %), skrandžio ir (arba) žarnyno infekcija (3,3 %), odos infekcija (7,9 %) ir kitos infekcijos (19,5 %). Poregistraciniu laikotarpiu dar gauta pranešimų (dažnis nežinomas) apie grybelines plaučių infekcijas, įskaitant plaučių mikozę ir *Pneumocystis jirovecii* sukeltą plaučių uždegimą^{*} bei bakterines infekcijas, įskaitant stentofomonų infekciją.
- Trombocitopenija apima pranešimus apie šiuos PT: Kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas ir trombocitopenija^{*}.
- Neutropenija apima pranešimus apie šiuos PT: neutropenija, granulocitopenija ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimas.
- Anemija apima pranešimus apie šiuos PT: anemija ir hemoglobino kiekio sumažėjimas.
- Leukopenija apima pranešimus apie šiuos PT: leukopenija ir baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas.
- Pancitopenija apima pranešimus apie šiuos PT: pancitopenija ir kaulų čiulpų nepakankamumas.
- Limfopenija apima pranešimus apie šiuos PT: limfopenija ir limfocitų skaičiaus sumažėjimas.
- Su infuzija susijusi reakcija apima pranešimus apie šiuos PT: su infuzija susijusi reakcija, dilgėlinė, padidėjęs jautrumas, bronchų spazmas, padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui ir dilgėlinė injekcijos vietoje[#].
- Hiperglikemija apima pranešimus apie šiuos PT: hiperglikemija ir gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas[#].
- Tachikardija apima pranešimus apie šiuos PT: tachikardija, sinusinė tachikardija, širdies susitraukimų dažnio padidėjimas[#] ir supraventrikulinė tachikardija[#].

- k. Hemoragijos apima centrinės nervų sistemos hemoragiją (5,1 %), viršutinio virškinimo trakto hemoragiją (21,3 %), apatinio virškinimo trakto hemoragiją (15,2 %), poodinę hemoragiją (28,5 %), kitas hemoragijas (32,9 %) ir epistaksę (28,5 %).
- l. Hipotenzija apima pranešimus apie šiuos PT: hipotenzija ir kraujospūdžio sumažėjimas.
- m. Hipertenzija apima pranešimus apie šiuos PT: hipertenzija ir kraujospūdžio padidėjimas.
- n. Dispnėja apima pranešimus apie šiuos PT: dispnėja ir fizinio krūvio sukeltas dusulys.
- o. Pilvo skausmas apima pranešimus apie šiuos PT: pilvo skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmai, nemalonūs pojūtis pilve ir pilvo jautrumas.
- n. Stomatitas apima pranešimus apie šiuos PT: gleivinės uždegimas, burnos ir ryklės skausmas, stomatitas, burnos išopėjimas, burnos skausmas, burnos gleivinės pūslelinė, aftinis stomatitas, liežuvio išopėjimas, glosodinija, burnos gleivinės eritema, glositas[#] ir burnos ir ryklės pūslelinė[#].
- q. Transaminazių aktyvumo padidėjimas apima pranešimus apie šiuos PT: transaminazių padidėjimas, hepatoceliulinius pažeidimus, alaninaminotransferazės padidėjimas, aspartataminotransferazės padidėjimas ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.
- r. Hiperbilirubinemija apima pranešimus apie šiuos PT: bilirubino kraujyje padidėjimas ir hiperbilirubinemija.
- s. Kepenų venų okliuzinė liga apima pranešimus apie šiuos PT: venų okliuzinė liga ir kepenų venų okliuzinė liga[#].
- t. Kepenų funkcijos sutrikimas apima pranešimus apie šiuos PT: kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimai ir kepenų funkcijos sutrikimas.
- u. Išbėrimas apima pranešimus apie šiuos PT: išbėrimas, dermatitas[#], alerginis dermatitas[#], pūslinis dermatitas, kontaktinis dermatitas, ekfoliacinis dermatitas[#], medikamentinis išbėrimas, alerginis niežulys[#] ir eriteminis išbėrimas[#], makulinis išbėrimas[#], makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, pruritinis išbėrimas, vezikulinis išbėrimas[#].
- v. Eritema apima pranešimus apie šiuos PT: eritema kateterio įvedimo vietoje, eritema ir eritema infuzijos vietoje[#].
- w. Karščiavimas apima pranešimus apie šiuos PT: karščiavimas, kūno temperatūros padidėjimas ir hipertermija.
- x. Edema apima pranešimus apie šiuos PT: edema, veido edema, periferinė edema, veido tinimas, generalizuota edema ir periorbitalinė edema.
- y. Nuovargis apima pranešimus apie šiuos PT: nuovargis, astenija, letargija ir negalavimas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toksinis poveikis kepenims, įskaitant kepenų VOL (SOS)

Sudėtinės terapijos tyrime rinkti duomenys apie VOL ir kepenų laboratorinių parametrų nukrypimus. Papildomas hepatotoksinių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas pateiktas remiantis monoterapijos tyrimais.

Sudėtinės terapijos tyrimo (N = 131) metu pranešta apie VOL, pasireiškusių 6 (4,6 %) pacientams gydymo metu arba po jo, 2 (1,5 %) iš tų reakcijų baigėsi mirtimi (žr. 5 lentelę). Penkios (3,8 %) šių VOL reakcijų pasireiškė per 28 paras po įvairių gemtuzumabo ozogamicino dozių. Vienu atveju VOL išsivystė praėjus daugiau kaip 28 paroms po paskutinės gemtuzumabo ozogamicino dozės; o dar 1 atveju – praėjus kelioms paroms po KKLТ įtvirtinančiojo režimo pradžios. Trukmės mediana nuo paskutinės gemtuzumabo ozogamicino dozės iki VOL išsivystymo buvo 9 paros (diapazonas: nuo 2 iki 298 parų). Gauta pranešimų apie VOL, išsivysčiusių sudėtinės terapijos tyrimo kontrolinėje grupėje 2 pacientams, vartojusiems MYLOTARG tęstinės terapijos režimu ŪML atsinaujinus po gydymo chemoterapija. Abiem šiems pacientams VOL pasireiškė praėjus daugiau kaip 28 paroms po paskutinės gemtuzumabo ozogamicino dozės. Vienas iš šių pacientų susirgo VOL praėjus 25 paroms po vėliau atliktos KKLТ.

Monoterapijos tyrimo B1761031 metu VOL reiškinį nenustatyta nė vienam pacientui. Tačiau 1 (2,0 %) pacientui pasireiškė mirtinas kapiliarų pralaidumo sindromas su simptomais, atitinkančiais VOL (ascitas ir hiperbilirubinemija). Tarp 3 laipsnio toksinio poveikio kepenims reiškinį buvo gama glutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas (4,0 %), alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas (2,0 %), aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas (2,0 %), hipoalbuminemija (2,0 %) ir transaminazių aktyvumo padidėjimas (2,0 %). 4 ar 5 laipsnio toksinio poveikio kepenims nebuvo nė vienam pacientui.

Remiantis galimų rizikos veiksnių analize, suaugusiems pacientams, kuriems taikyta nefrakcionuoto MYLOTARG monoterapija, ir pacientams, kuriems prieš gydymą gemtuzumabo ozogamicinu atlikta KKLТ, VOL išsivystymo tikimybė buvo 2,6 kartų didesnė (95 % pasikliautinis intervalas [PI]: 1,448, 4,769), palyginti su pacientais, kuriems KKLТ prieš gydymą gemtuzumabo ozogamicinu neatlikta; pacientams, kuriems KKLТ atlikta po gydymo gemtuzumabo ozogamicinu, VOL išsivystymo tikimybė buvo 2,9 kartus didesnė (95 % PI: 1,502, 5,636), palyginti su pacientais, kuriems

KKLT po gydymo gemtuzumabo ozogamicinu neatlikta; o pacientams, pradinio vertinimo metu turėjusiems vidutinį / sunkų kepenų pažeidimą, VOL išsivystymo tikimybė buvo 8,7 kartų didesnė (95 % PI: 1,879, 39,862), palyginti su pacientais, kuriems pradinio vertinimo metu vidutinio / sunkaus kepenų pažeidimo nenustatyta.

Reikia stebėti pacientus dėl toksinio poveikio kepenims, kaip rekomenduojama 4.4 skyriuje. Norint suvaldyti toksinio poveikio kepenims požymius ir simptomus gali reikėti sustabdyti dozės skyrimą arba nutraukti MYLOTARG vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Mielosupresija

Sudėtinės terapijos tyrime su pacientais, turinčiais anksčiau negydytą *de novo* ŪML, kurie gydyti frakcionuotomis gemtuzumabo ozogamicino dozėmis kartu su chemoterapija, 3/4 laipsnio leukocitų, neutrofilų ir kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas pastebėtas atitinkamai 131 (100 %), 124 (96,1 %) ir 131 (100 %) pacientui.

Įvadinėje fazėje 109 (83,2 %) ir 99 (75,6 %) pacientams kraujo plokštelių skaičius atsistatė atitinkamai iki 50 000/mm³ ir 100 000/mm³. Laiko mediana iki kraujo plokštelių skaičiaus atsistatymo iki 50 000/mm³ ir 100 000/mm³ atitinkamai siekė 34 ir 35 paras. Per 1-ąją įtvirtinamąją fazę 92 (94,8 %) ir 71 (73,2 %) pacientui kraujo plokštelių skaičius atsistatė atitinkamai iki 50 000/mm³ ir 100 000/mm³. Laiko mediana iki kraujo plokštelių skaičiaus atsistatymo iki 50 000/mm³ ir 100 000/mm³ atitinkamai siekė 32 ir 35 paras. 2-ojoje įtvirtinamojoje fazėje 80 (97,6 %) ir 70 (85,4 %) pacientų kraujo plokštelių skaičius atsistatė atitinkamai iki 50 000/mm³ ir 100 000/mm³. Laiko mediana iki kraujo plokštelių skaičiaus atsistatymo iki 50 000/mm³ ir 100 000/mm³ atitinkamai siekė 36,5 ir 43 paras.

Trombocitopenija, kai kraujo plokštelių skaičius <50 000/mm³, 45 paras nuo gydymo pradžios išliko 22 (20,4 %) pacientams, kuriems nustatytas atsakas (VR ir nevisiškas kraujo plokštelių skaičiaus atsistatymas [VRp]). Pacientų, turinčių persistuojančią trombocitopeniją, skaičius visų gydymo kursų grupėse išliko panašus (8 [7,4 %] pacientai įvadinėje fazėje, 8 [8,5 %] pacientai 1-ojoje įtvirtinamojoje fazėje ir 10 [13,2 %] pacientų 2-ojoje įtvirtinamojoje fazėje).

Įvadinėje fazėje 121 (92,4 %) ir 118 (90,1 %) pacientų dokumentuotas neutrofilų skaičiaus atsistatymas atitinkamai iki 500/mm³ ir 1 000/mm³ ANS vertės. Laiko mediana iki neutrofilų skaičiaus atsistatymo iki 500/mm³ ir 1 000/mm³ ANS vertės siekė 25 paras. 1-ojoje įtvirtinamojoje terapijos fazėje 94 (96,9 %) pacientams neutrofilų skaičius atsistatė atitinkamai iki 500/mm³, o 91 (94 %) pacientui – iki 1 000/mm³. Laiko mediana iki neutrofilų skaičiaus atsistatymo iki 500/mm³ ir 1 000/mm³ ANS vertės atitinkamai siekė 21 ir 25 paras. 2-ojoje įtvirtinamojoje terapijos fazėje 80 (97,6 %) pacientų neutrofilų skaičius atsistatė iki 500/mm³, o 79 (96,3 %) pacientams – iki 1 000/mm³. Laiko mediana iki neutrofilų skaičiaus atsistatymo iki 500/mm³ ir 1 000/mm³ ANS vertės atitinkamai siekė 22 ir 27 paras.

Sudėtinės terapijos tyrime su pacientais, sirgusiais *de novo* ŪML, kurie buvo gydomi frakcionuotomis gemtuzumabo ozogamicino dozėmis kartu su chemoterapija (N = 131), įvairių patogenų sukeltomis sunkiomis (≥3 laipsnio) infekcinėmis ligomis susirgo 102 (77,9 %) pacientų. Remiantis pranešimais, su gydymu susijusi mirtis dėl sepsinio šoko nustatyta 1 (0,8 %) pacientui. Pranešta, kad 2 (1,53 %) pacientams MYLOTARG grupėje ir 4 (2,92 %) pacientams kontrolės grupėje sunkios infekcijos pasibaigė mirtimi.

Sudėtinės terapijos tyrimo (N = 131) metu gauta pranešimų, kad visų laipsnių ir 3/4 laipsnio kraujavimo (hemoragijos) reakcijos pasireiškė atitinkamai 118 (90,1 %) ir 27 (20,6 %) pacientams. Dažniausiai pasireiškusios 3 laipsnio kraujavimo (hemoragijos) reakcijos buvo hematemezė (3,1%), hemoptizė (3,1 %), ir hematurija (2,3 %). Pagal pranešimus 4 laipsnio kraujavimo (hemoragijos) reakcijų pasireiškė 4 (3,1 %) pacientams (virškinimo trakto hemoragija, hemoragija ir plaučių alveolių hemoragija [2 pacientams]). Pagal pranešimus kraujavimo (hemoragijos) reakcijos 3 (2,3 %) pacientams pasibaigė mirtimi (cerebrinė hematoma, intrakranijinė hematoma ir subduralinė hematoma).

Monoterapijos tyrimo B1761031 metu (N = 50) 3/4 laipsnio infekcijos pasireiškė 10 (20 %) pacientų. 3/4 laipsnio infekcijos, apie kurias pranešta dažniausiai ($\geq 5,0$ %), buvo sepsis ir pneumonija – po 3 (6,0 %) pacientus. Šešioms (6) (12,0 %) pacientams pasireiškė 5 laipsnio infekcija (4 [8,0 %] pacientams – sepsis, po 1 [2,0 %] pacientą – atipinė pneumonija ir COVID-19 pneumonija). Bet kokio laipsnio kraujavimo (hemoragijos) reiškinių pasireiškė 16 (32,0 %) pacientų. 3/4 laipsnio hemoraginiai reiškiniai pasireiškė 2 (4,0 %) pacientams (1 pacientui – 3 laipsnio hemoragija skrandyje ir 1 pacientui – 4 laipsnio trauminė intrakranijinė hemoragija). Apie mirtinus kraujavimo (hemoragijos) reiškinius pranešimų negauta.

Gydant pacientų, kuriems išsivystė sunki infekcija, kraujavimas (hemoragija) arba kitų mielosupresijos reiškinių, įskaitant sunkią neutropeniją arba pastovią trombocitopeniją, būklę gali reikėti atidėti dozės skyrimą arba visiškai nutraukti MYLOTARG vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant bet kokių gydymui skirtų baltymų, gali pasireikšti imunogeninis poveikis.

Monoterapijos tyrime B1761031 su 50 suaugusių pacientų, sergančių atsinaujinusia arba atsparia CD33 teigiama ŪML, antikūnai prieš vaistinį preparatą (ApV) MYLOTARG buvo įvertinti naudojant elektrochemiliuminescencijos metodą (ECL). Pacientams, kurių ApV mėginiai buvo teigiami, buvo sukurtas ląstelinis tyrimas neutralizuojantiems antikūnams (NAk) prieš MYLOTARG nustatyti.

ApV ir NAK dažnis buvo atitinkamai 6 (12,0 %) ir 1 (2,0 %). ApV buvimas neturėjo statistiškai reikšmingo ar kliniškai svarbaus poveikio bendrai hP67.6 antikūno ar konjuguoto kalicheamicino farmakokinetikai. Nė vienam pacientui nepasireiškė anafilaksija, padidėjęs jautrumas ar kitos klinikinės pasekmės, susijusios su ApV. Nerasta jokių įrodymų, kad ApV buvimas būtų tiesiogiai susijęs su kokiomis nors galimomis saugumo problemomis.

ApV aptinkamumas labai priklauso nuo tyrimo jautrumo ir savitumo. Antikūnų buvimo įrodymo galimybes atliekant tyrimą gali veikti keletas veiksnių, įskaitant tyrimo metodologiją, cirkuliuojančio gemtuzumabo ozogamicino koncentraciją, mėginių apdorojimą, mėginių paėmimo laiką, kartu taikomą gydymą ir gretutinę ligą. Dėl šių priežasčių lyginant antikūnų prieš gemtuzumabo ozogamiciną buvimo dažnį su antikūnų prieš kitus vaistinius preparatus dažniu galima gauti klaidinančius rezultatus.

Vaikų populiacija

Anksčiau negydyta ŪML

MYLOTARG saugumas ir veiksmingumas vaikams bei jaunesniems kaip 15 metų paaugliams, sergantiems anksčiau negydyta ŪML, neištirti (žr. 4.2 skyrių).

Užbaigtame atsitiktinių imčių 3 fazės tyrime AAML0531 su vaikais (žr. 5.1 skyrių), kuriame gemtuzumabo ozogamicinas kartu su intensyviaja pirmojo pasirinkimo terapija skirtas 1 063 vaikams (93,7 % pacientų buvo < 18 metų amžiaus), sergantiems pirmą kartą diagnozuota liga, ir jauniems 0–29 metų amžiaus suaugusiesiems (6,3 % pacientų), sergantiems *de novo* pasireiškusia ŪML, nustatytas saugumo profilis, panašus į stebėtą kituose gemtuzumabo ozogamicino kartu su intensyviaja chemoterapija tyrimuose su suaugusiais pacientais, sergančiais *de novo* ŪML. Visgi optimali gemtuzumabo ozogamicino dozė vaikams nenustatyta, nes tyrime AAML0531 per antrąjį įtvirtinimo laikotarpį po antrosios gemtuzumabo ozogamicino dozės didesnei proporcingai daliai pacientų gemtuzumabo ozogamicino grupėje nustatytas ilgesnis neutrofilų skaičiaus atsistatymo laikas (> 59 parų) nei palyginamojo vaistinio preparato grupėje (21,0 % plg. su 11,5 %) ir daugiau pacientų mirė remisijos laikotarpiu (5,5 %, plg. su 2,8 %).

Atsinaujinusi arba atsparia gydymui ŪML

MYLOTARG saugumas ir veiksmingumas vaikams, sergantiems atsinaujinusia arba atsparia gydymui ŪML, neištirti (žr. 4.1 ir 4.2 skyrius).

Tyrimų, kuriais buvo vertinamas MYLOTARG skyrimas vaikams, sisteminėje literatūros apžvalgoje rasti saugumo rezultatai (žr. 5.1 skyrių) pateikti 7 lentelėje.

7 lentelė. Atsinaujinusia arba atsparia gydymui ŪML sergančių pacientų vaikų, vartojusių MYLOTARG, saugumo rezultatai, gauti iš sisteminės literatūros apžvalgos

	Monoterapija						Derinys ^a					
	Frakcionuotas ^b MYLOTARG			Nefrakcionuotas ^b MYLOTARG			Frakcionuotas ^b MYLOTARG			Nefrakcionuotas ^b MYLOTARG		
	Tyrimų skaičius	N tyrimo metu (diapazonas)	Dažnis ^c (%)	Tyrimų skaičius	N tyrimo metu (diapazonas)	Dažnis (%)	Tyrimų skaičius	N tyrimo metu (diapazonas)	Dažnis (%)	Tyrimų skaičius	N tyrimo metu (diapazonas)	Dažnis (%)
VOL	1	6	0	10	5, 30	6,8	2	3, 17	0	5	5, 84	4,4
VOL po KKL	Pranešimų negauta			5	4, 14	19,1	2	3, 8	0	2	12, 28	14,7
Mirtis^d	1	6	0	4	6, 29	10,8	Pranešimų negauta			3	5, 45	6,5
Infekcija	5 tyrimai; N tyrimo metu (diapazonas) 12–30; 28,4 %						4 tyrimai; N tyrimo metu (diapazonas) 12–84; 42,2 %					
Mielosupresija^e	Beveik visi tyrimuose dalyvavę pacientai (>90 %) patyrė mielosupresiją											

a: Kai MYLOTARG buvo skiriamas derinant su kitu vaistiniu preparatu, 8-juose iš 9 tyrimų kitas derinio vaistinis preparatas buvo citarabinas.
b: Frakcionuotas dozavimas reiškia, kad MYLOTARG 3 mg/m² dozė buvo skiriama 1, 4, 7 dienomis. Nefrakcionuotas dozavimas reiškia, kad MYLOTARG (bendra dozė nuo 1,8 mg/m² iki 9 mg/m²) buvo skiriamas 2 kartus per ciklą su mažiausiai 14 dienų pertrauka tarp dozių.
c: Dažnis tyrimuose apskaičiuotas taikant atvirktinės dispersijos svorį su fiksuotais efektais. Proporcijos buvo transformuotos naudojant Freeman-Tukey dvigubo arksinuso transformaciją prieš sujungiant tyrimus, ir apskaičiuotas jungtinis dažnis buvo transformuotas atgal naudojant tyrimų imčių dydžių harmoninį vidurkį.
d: Per 30 dienų po paskutinės MYLOTARG dozės.
e: Tais atvejais, kai buvo analizuojama, atsistatymo mediana (apibrėžiama kaip 20 x 10⁹/l arba 50 x 10⁹/l kraujo plokštelėms ir 0,5 x 10⁹/l neutrofilams) buvo 42–48 dienos kraujo plokštelėms ir 30–37 dienos neutrofilams.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu pranešimų apie MYLOTARG perdozavimo atvejus negauta. Vienkartinės didesnės nei 9 mg/m² dozės suaugusiesiems netirtos. MYLOTARG perdozavimo atveju reikia taikyti bendrąjį palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplazinės medžiagos, monokloniniai antikūnai ir antikūno ir vaisto konjugatai, kiti monokloniniai antikūnai ir antikūno ir vaisto konjugatai, ATC kodas – L01FX02.

Veikimo mechanizmas

Gemtuzumabo ozogamicinas (GO) – tai į CD33 nukreiptas AVK. Gentuzumabas yra humanizuotas

G klasės 4 potipio imunoglobulino (IgG4) antikūnas, savituoju būdu atpažįstantis žmogaus CD33. Antikūno dalis savituoju būdu rišasi su CD33 antigenu – nuo sialo rūgšties priklausomu adhezijos baltymu, randamu mieloidinės leukemijos blastų ir nesubrendusių sveikų mielomonocitinės linijos ląstelių paviršiuje, tačiau nerandamu ant sveikų kamieninių kraujodaros ląstelių. Maža molekulė N-acetil-gama-kalicheamicinas yra citotoksinė pusiau sintetinė natūrali medžiaga. N-acetil-gama-kalicheamicinas kovalentiškai prijungtas prie antikūno AcBut (4-(4-acetilfenoksi) butano rūgšties) rišikliu. Ikklinikiniai tyrimai rodo, kad gemtuzumabo ozogamicino veikimas prieš vėžį gali būti susijęs su AVK rišimusi su CD33 ekspresuojančiomis vėžio ląstelėmis, po kurio AVK-CD33 kompleksas patenka į ląstelę (internalizuojamas) ir ląstelės viduje hidroliziškai suskaidant rišiklį atpalaiduojamas N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazidas. Suaktyvintas N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazidas sukelia dvigrandės DNR trūkius, blokuojančius ląstelės ciklą ir sukeliančius apoptozinę ląstelės žūtį.

Manoma, kad maksimaliam kalicheamicino kiekiui patekti į leukeminius blastus reikalinga didelė procentinė CD33 antigeninių vietų saturacija. Keliais vienos medžiagos tyrimais matuota CD33 saturacija po MYLOTARG dozės pacientams, sergantiems atsinaujinusia ir atsparia ŪML. Visuose tyrimuose kone maksimali periferinė CD33 saturacija po MYLOTARG dozės nustatyta skiriant įvairių lygių 2 mg/m² ir didesnes dozes. Tai gali reikšti, kad visoms esamoms CD33 vietoms surišti užtenka mažos gemtuzumabo ozogamicino dozės.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimas ALFA-0701 su anksčiau negydytais pacientais, sergančiais de novo ŪML

MYLOTARG veiksmingumas ir saugumas vertintas daugiacentriu atsitiktinių imčių atviruoju 3-iosios fazės tyrimu, kuriame MYLOTARG, kaip vaistinis preparatas, papildantis standartinės chemoterapijos įvadinį režimą vartojant daunorubiciną ir citarabiną (DA), lygintas su vien DA terapija. Dalyvauti tyrime atrinkti 50–70 metų amžiaus pacientai, sergantys anksčiau negydyta *de novo* ŪML (tyrimas ALFA-0701). Tyrimuose nedalyvavo pacientai, sergantys ūmine promielocitine leukemija (ŪPL, ŪML3), bei pacientai, sergantys su mielodisplazijos sindromu (MDS) susijusia ŪML ar antrine ŪML.

Pagrindinis vertinamosios baigties kriterijus buvo išgyvenamumas be reiškinių (IbR). Papildomi vertinamosios baigties kriterijai buvo VR ir VRp dažniai, išgyvenamumas be ligos atsinaujinimo (IbLA), bendrasis išgyvenamumas (BI) ir DA derinio su MYLOTARG arba be jo saugumas.

Į šį tyrimą atsitiktinių imčių būdu atrinktas iš viso 271 pacientas, iš kurių 135 pacientams skirtas įvadinis gydymas 3 + 7 DA plius fracionuotos 3 mg/m² × 3 MYLOTARG dozės, o 136 pacientams – vien 3 + 7 DA (žr. 4.2 skyrių). Leista taikyti antrąjį įvadinės terapijos kursą kartu su DA, bet be MYLOTARG, neatsižvelgiant į grupę, kuriai pacientas priskirtas atsitiktinių imčių būdu. Abiejų grupių pacientams, kuriems netaikytas antrasis įvadinės terapijos kursas ir kurie nepasiekė VR po įvadinio gydymo, galėjo gauti „gelbėjamąjį“ (angl. *Salvage*) gydymą idarubicinu, AraC ir granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (GK SF).

Pacientams, patyrusiems VR arba CRp, skirta įtvirtinamoji terapija atliekant 2 gydymo kursus DauNR ir AraC su MYLOTARG arba be jo, atsižvelgiant į grupę, į kurią jie buvo atsitiktinių imčių būdu paskirti iš pradžių. Remisiją pasiekę pacientai taip pat buvo tinkami alogeninei transplantacijai. Po paskutinės MYLOTARG dozės iki transplantacijos rekomenduota palaukti ne trumpiau kaip 2 mėnesius.

Bendroji pacientų amžiaus mediana buvo 62 metai (diapazonas – nuo 50 iki 70 metų) ir daugumai pacientų (87,8 %) pradinio vertinimo metu nustatyta 0 arba 1 laipsnio funkcinė būklė (FB) pagal Rytų kooperacinės onkologijos grupės (angl. ECOG) kriterijus. Pradinio vertinimo charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios, išskyrus lytį, nes į MYLOTARG grupę įtraukta didesnė procentinė dalis vyrų (54,8 %) nei į vien DA grupę (44,1 %). Pagal JAV nacionalinio išsamiojo vėžio tinklo (angl. NCCN) ir Europos leukemijos tinklo „LeukaemiaNet“ (ELN) 2010 rizikos klasifikacijas iš viso atitinkamai 59,0 % ir 65,3 % pacientų dokumentuota palankios prognozės arba vidutinės rizikos liga. CD33 raiška

ŪML blastų paviršiuje, suderinus vietos laboratorijų rezultatus, tėkmės citometrijos būdu nustatyta iš viso 194 pacientams iš 271 (71,6 %). Keliems pacientams (13,7 %) nustatyta silpna CD33 raiška (mažiau nei 30 % blastų).

Tyrimas atitiko savo pagrindinį tikslą ir parodė, kad pacientams, sergantiems anksčiau negydyta *de novo* ŪML, įvadinę chemoterapiją papildant MYLOTARG frakcionuotomis dozėmis (3 mg/m² × 3 dozės), statistiškai reikšmingai ir kliniškai prasmingai pagerėja IbR. IbR mediana MYLOTARG grupėje siekė 17,3 mėnesius (95 % PI: 13,4, 30,0), palyginti su 9,5 mėnesiais (95 % PI: 8,1, 12,0) vien DA grupėje; santykinė rizika (SR) – 0,562 (95 % PI: 0,415, 0,762); dvimačio kriterijaus p = 0,0002, nustatyta logranginiu testu. Tyrimo ALFA-0701 veiksmingumo duomenų santrauka pateikta 8 lentelėje, o IbR Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) kreivė – 1 pav.

8 lentelė. Tyrimo ALFA-0701 veiksmingumo rezultatai (mITT populiacija)

	MYLOTARG + daunorubicinas + citarabinas	daunorubicinas + citarabinas
Išgyvenamumas be reiškinių (nustatytas tyrėjo)	N = 135	N = 136
Reiškinių skaičius, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
IbR mediana mėnesiais [95 % PI] ^a	17,3 [13,4, 30,0]	9,5 [8,1, 12,0]
2 metų IbR tikimybė [95 % PI] ^b	42,1 [32,9, 51,0]	18,2 [11,1, 26,7]
3 metų IbR tikimybė [95 % PI] ^b	39,8 [30,2, 49,3]	13,6 [5,8, 24,8]
Santykinė rizika [95 % PI] ^c	0,562 [0,415, 0,762]	
p vertė ^d	0,0002	
Išgyvenamumas be ligos atsinaujinimo (nustatytas tyrėjo)	N = 110	N = 100
Reiškinių skaičius, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
IbLA mediana mėnesiais [95 % PI] ^a	28,0 [16,3, NN]	11,4 [10,0, 14,4]
Santykinė rizika [95 % PI] ^c	0,526 [0,362, 0,764]	
p vertė ^d	0,0006	
Bendrasis išgyvenamumas	N = 135	N = 136
Mirčių skaičius, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
BI mediana mėnesiais [95 % PI] ^a	27,5 [21,4, 45,6]	21,8 [15,5, 27,4]
Santykinė rizika [95 % PI] ^c	0,807 [0,596, 1,093]	
p vertė ^d	0,1646	
Atsako dažnis (nustatytas tyrėjo)	N = 135	N = 136
Bendrasis atsakas, % [95 % PI] ^e	81,5 [73,89; 87,64]	73,5 [65,28–80,72]
VR	70,4	69,9
VRp	11,1	3,7
Rizikos skirtumas [95 % PI] ^f	7,95 [–3,79; 19,85]	
p vertė ^g	0,1457	

Remiantis pagrindine IbR apibrėžtimi: reiškinių datos (nepavykęs įvadinis kursas, ligos atsinaujinimas arba mirtis), nustatytos tyrėjo vertinimu.

Į mITT populiaciją įtraukti visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai (išskyrus tuos, kurie sutikimą atsiėmė prieš pradėdant gydymą) ir jų duomenys išanalizuoti atsižvelgiant į grupę, į kurią jie buvo atsitiktinių imčių būdu paskirti iš pradžių.

Santrumpos: VR = visiška remisija; VRp = visiška remisija esant nevisiškam kraujo plokštelių skaičiaus atsistatymui;

PI = pasikliautinis intervalas; IbR = išgyvenamumas be įvykių; mITT = angl. *modified intent-to-treat*, modifikuotoji numatyta gydyti populiacija; n = skaičius; N = skaičius; NN = nenustatyta; BI = bendrasis išgyvenamumas; IbLA = išgyvenamumas be ligos atsinaujinimo.

^a. Mediana apskaičiuota Kaplano-Mejerio metodu; PI pagrįstas Brukmejerio-Krouli (*Brookmeyer-Crowley*) metodu taikant loglogistinę transformaciją.

^b. Įvertis pagal Kaplano-Mejerio kreivę. Tikimybė (%) apskaičiuota produkto-limito metodu; PI apskaičiuotas pagal loglogistinę išgyvenamumo duomenų transformaciją taikant standartinio artinio metodą ir Grinvudo (Greenwood) formulę.

^c. Remiantis Kokso (*Cox*) proporcinio pavojingumo modeliu, palyginti su daunorubicinu + citarabinu.

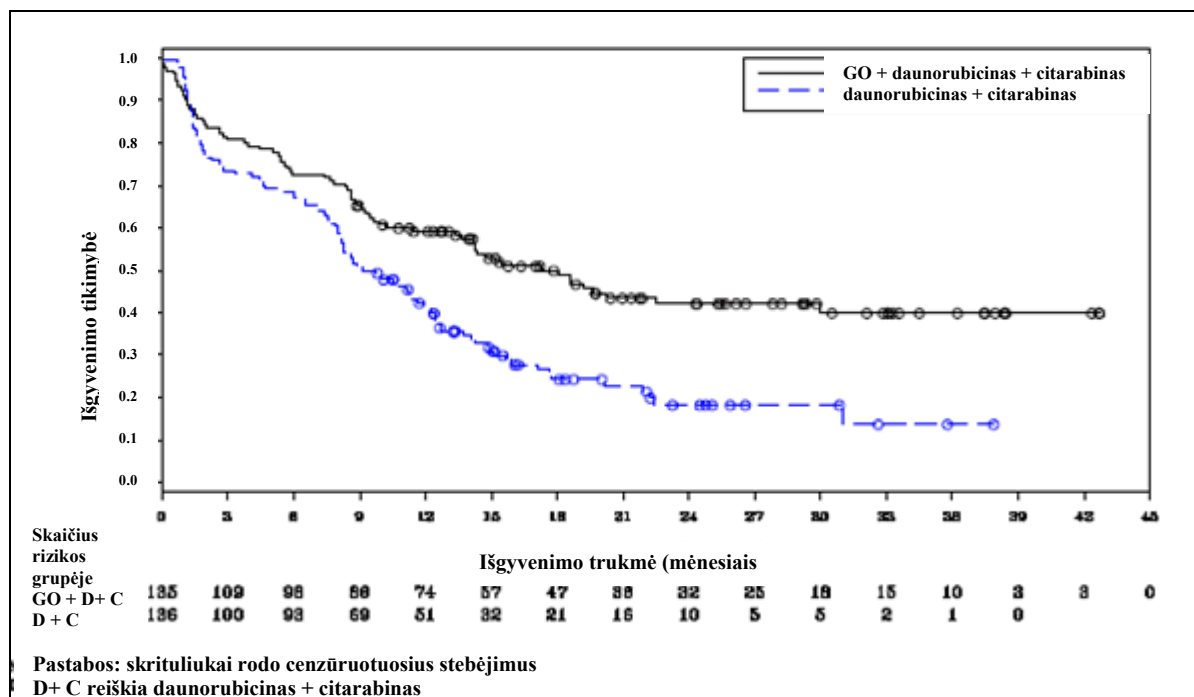
^d. Dvimačio kriterijaus p vertė pagal logranginį testą.

^e. Atsakas apibūdinamas kaip VR + VRp.

^f. Bendrasis atsako skirtumas; PI remiantis Santnerio (*Santner*) ir Snelo (*Snell*) metodu.

^g. Remiantis Fišerio (*Fisher*) tiksliojo kriterijaus testu.

1 pav. Kaplano-Mejerio išgyvenamumo be reiškiųjų kreivė pagal tyrėjų vertinimus tyrime ALFA-0701 (mITT populiacija)



Santrumpos: C = citarabinas; D = daunorubicinas; GO = gemituzumabo ozogamicinas; mITT = modifikuotoji numatyta gydyti populiacija.

Skyrimas sergantiesiems ŪML, turintiems citogenetinio nepageidaujamo poveikio riziką

ALFA-0701 pogrupių analizės rodo, kad standartinę sudėtinę chemoterapiją papildžius MYLOTARG, IbR kriterijus pacientų, turinčių citogenetinio nepageidaujamo poveikio riziką, pogrupyje nepagerėjo (SR 1,11; 95 % PI: 0,63; 1,95). IbR ir BI, išanalizuotų pagal citogenetinės rizikos klasifikaciją ir citogenetinės / molekulinės rizikos klasifikaciją, duomenys pateikti 9 lentelėje ir 10 lentelėje toliau.

9 lentelė. Išgyvenamumas be reiškiųjų pagal tyrėjo vertinimą, atsižvelgiant į ŪML rizikos klasifikaciją tyrimo ALFA-0701 duomenimis (mITT populiacija)

	MYLOTARG + daunorubicinas + citarabinas	daunorubicinas + citarabinas
Prognozė pagal citogenetiką (palanki / tarpinė), N	94	95
Reiškiųjų skaičius, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
IbR mediana mėnesiais [95 % PI] ^a	22,5 [15,5, NN]	11,6 [8,3, 13,7]
Santykinė rizika [95 % PI] ^b	0,460 [0,313, 0,676]	
p vertė ^c	<0,0001	
Prognozė pagal citogenetiką (nepalanki), N	27	30
Reiškiųjų skaičius, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
IbR mediana mėnesiais [95 % PI] ^a	4,5 [1,1, 7,4]	2,8 [1,6, 8,7]
Santykinė rizika [95 % PI] ^b	1,111 [0,633, 1,949]	
p vertė ^c	0,7151	
Prognozė pagal ELN (palanki / tarpinė), N	86	91
Reiškiųjų skaičius, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
IbR mediana mėnesiais [95 % PI] ^a	22,5 [15,5, NN]	12,2 [8,5, 14,3]
Santykinė rizika [95 % PI] ^b	0,485 [0,325, 0,724]	
p vertė ^c	0,0003	

	MYLOTARG + daunorubicinas + citarabinas	daunorubicinas + citarabinas
Prognozė pagal ELN (bloga / nepalanki), N	37	36
Reiškinų skaičius, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
IbR mediana mėnesiais [95 % PI] ^a	7,4 [3,7, 14,3]	4,0 [1,7, 8,6]
Santykinė rizika [95 % PI] ^b	0,720 [0,430, 1,205]	
p vertė ^c	0,2091	

Tyrimas ALFA-0701 nebuvo skirtas perspektyviai įvertinti MYLOTARG naudą pogrupuose; analizė pateikta tik iliustracijai.

Remiantis pagrindine IbR apibrėžtimi: reiškinių datos (nepavykęs įvadinis kursas, ligos atsinaujinimas arba mirtis), nustatytos tyrėjo vertinimu.

Į mITT populiaciją įtraukti visi atsiktinių imčių būdu atrinkti pacientai (išskyrus tuos, kurie sutikimą atsiėmė prieš pradėdamas gydymą) ir jų duomenys išanalizuoti atsižvelgiant į grupę, į kurią jie buvo atsiktinių imčių būdu paskirti iš pradžių.

Santrumpos: ŪML = ūminė mieloidinė leukemija; PI = pasikliautinis intervalas; IbR = išgyvenamumas be reiškinių; ELN = Europos leukemijos tinklas „LeukaemiaNet“; mITT = modifikuotoji numatyta gydyti populiacija; n = skaičius; N = skaičius; NN = nenustatyta.

- Mediana apskaičiuota Kaplano-Mejerio metodu; PI pagrįstas Brukmejerio ir Krouli (*Brookmeyer-Crowley*) metodu taikant loglogistinę transformaciją.
- Remiantis Kokso (*Cox*) proporcinio pavojingumo modeliu, palyginti su daunorubicinu + citarabinu.
- Dvimačio kriterijaus p vertė pagal logranginį testą.

10 lentelė. Bendrasis išgyvenamumas, atsižvelgiant į ŪML rizikos klasifikaciją tyrimo ALFA-0701 duomenimis (mITT populiacija)

	MYLOTARG + daunorubicinas + citarabinas	daunorubicinas + citarabinas
Prognozė pagal citogenetiką (palanki / tarpinė), N	94	95
Mirčių skaičius, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
BI mediana mėnesiais [95 % PI] ^a	38,6 [24,4, NN]	26,0 [18,9, 39,7]
Santykinė rizika [95 % PI] ^b	0,747 [0,511, 1,091]	
p vertė ^c	0,1288	
Prognozė pagal citogenetiką (nepalanki), N	27	30
Mirčių skaičius, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
BI mediana mėnesiais [95 % PI] ^a	12,0 [4,2, 14,2]	13,5 [9,4, 27,3]
Santykinė rizika [95 % PI] ^b	1,553 [0,878, 2,748]	
p vertė ^c	0,1267	
Prognozė pagal ELN (palanki / tarpinė), N	86	91
Mirčių skaičius, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
BI mediana mėnesiais [95 % PI] ^a	45,6 [25,5, NN]	26,9 [19,3, 46,5]
Santykinė rizika [95 % PI] ^b	0,730 [0,489–1,089]	
p vertė ^c	0,1216	
Prognozė pagal ELN (bloga / nepalanki), N	37	36
Mirčių skaičius, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
BI mediana mėnesiais [95 % PI] ^a	13,2 [7,0, 18,5]	13,5 [10,8, 19,8]
Santykinė rizika [95 % PI] ^b	1,124 [0,677, 1,867]	
p vertė ^c	0,6487	

Tyrimas ALFA-0701 nebuvo skirtas perspektyviai įvertinti MYLOTARG naudą pogrupuose; analizė pateikta tik iliustracijai.

Į mITT populiaciją įtraukti visi atsiktinių imčių būdu atrinkti pacientai (išskyrus tuos, kurie sutikimą atsiėmė prieš pradėdamas gydymą) ir jų duomenys išanalizuoti atsižvelgiant į grupę, į kurią jie buvo atsiktinių imčių būdu paskirti iš pradžių.

Santrumpos: ŪML = ūminė mieloidinė leukemija; PI = pasikliautinis intervalas; ELN = Europos leukemijos tinklas „LeukaemiaNet“; mITT = modifikuotoji numatyta gydyti populiacija; n = skaičius; N = skaičius; NN = nenustatyta; BI = bendrasis išgyvenamumas.

- Mediana apskaičiuota Kaplano-Mejerio metodu; PI pagrįstas Brukmejerio ir Krouli (*Brookmeyer-Crowley*) metodu taikant loglogistinę transformaciją.
- Remiantis Kokso (*Cox*) proporcinio pavojingumo modeliu, palyginti su daunorubicinu + citarabinu.
- Dvimačio kriterijaus p vertė pagal logranginį testą.

Vaikų populiacija

Anksčiau negydyta ŪML

Atsitiktinių imčių tyrime (COG AAML0531), kurio metu vertintas gydymas vien standartine chemoterapija arba jos derinys su MYLOTARG, tiriant 1 063 naujai diagnozuota ŪML sergančius vaikus (93,7 % pacientų amžius <18 metų) ir jaunas suaugusiuosius (6,3 % pacientų), vidutinis amžius buvo 8,9 metų (diapazonas: 0–29 metai). *De novo* ŪML sergantys pacientai atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į grupes, kurių viena gydyta taikant tik standartinę 5 kursų chemoterapiją, o kita – tą pačią chemoterapiją papildant 2 dozėmis MYLOTARG (3 mg/m²/dozė), skiriamo vieną kartą 1-ajame įvadiniam kurse ir vieną kartą 2-ajame įtvirtinimo kurse. Tyrimas parodė, kad intensyviają chemoterapiją papildžius MYLOTARG pagerėjo IbR rodiklis (3 metai: 50,6 %, plg. su 44,0 %; SR 0,838; 95 % PI: 0,706, 0,995; p = 0,0431) sergant *de novo* ŪML su mažesne atsinaujinimo rizika. Be to, MYLOTARG grupėje nustatytas ilgesnis BI, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (3 metai: 72,4 % plg. su 67,6 %; SR 0,904; 95 % PI: 0,721, 1,133; p = 0,3799). Visgi pacientams, sergantiems mažos rizikos ŪML, taip pat nustatytas didesnis toksinis poveikis (mirštamumas po remisijos dėl toksinio poveikio), kurio priežastis gali būti ilgesnė neutropenija, pasireiškusį gavus gemtuzumabo ozogamicino 2-ojo įtvirtinamojo kurso metu (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Viso 29 (5,5%) pacientai MYLOTARG grupėje ir 15 (2,8%) palyginamojoje vaistinio preparato grupėje mirė remisijos metu. Todėl optimali gemtuzumabo ozogamicino dozė pacientams vaikams nenustatyta (žr. 4.2 skyrių).

Atsinaujinusi arba atspari gydymui ŪML

Buvo atlikta sisteminė literatūros apžvalga apie tyrimus, kuriuose MYLOTARG vartojo atsinaujinusia arba atsparia gydymui ŪML sergantys pacientai vaikai, į šią apžvalgą pateko 454 pacientai, kurie MYLOTARG vartojo kaip monoterapiją (neskaidyto arba frakcionuoto dozavimo) arba derinant su kitais vaistiniais preparatais, ji apėmė 16 publikuotų straipsnių bei *US Expanded Access Study* (žr. 4.8 skyrių). Tyrimo dydžio mediana buvo 15 pacientų, o diapazonas – nuo 5 iki 105 pacientų. Minimalus ir maksimalus amžius visuose tyrimuose buvo nuo 0 metų iki 22,3 metų, o bendroji amžiaus mediana gydymo metu buvo 8,7 metų.

Dauguma tyrimų buvo atliekami vilties vaistinių preparatų programos vartojimo principu (70,6 %). MYLOTARG kaip monoterapija buvo vartojamas 47,1 % tyrimų, kaip derinio dalis – 23,5 % tyrimų ir abiem variantais – 29,4 % tyrimų. Bendra MYLOTARG dozė buvo nuo 1,8 mg/m² iki 9 mg/m². Kai MYLOTARG buvo skiriamas kaip derinio dalis, 8-juose iš 9 tyrimų buvo skiriamas citarabinu pagrįstas režimas. 23,5 % tyrimų dauguma pacientų gavo frakcionuotas (3 mg/m² 1, 4, 7 dienomis) MYLOTARG dozes, o 35,3 % tyrimų buvo skiriamos didesnės nei 3 mg/m² dozės. MYLOTARG kaip indukcinis gydymas buvo skiriamas daugumoje tyrimų (82,4 %).

MYLOTARG monoterapijos atsako dažnis (VR / VRp / VRi; tyrimų svertinis vidurkis) buvo 33,3 %, taikant frakcionuotą dozavimą (1 tyrimas), ir 24,3 %, taikant nefrakcionuotą dozavimą (9 tyrimai). Gydant vaistinių preparatų deriniu, atsako dažnis buvo 49,0 %, taikant nefrakcionuotą MYLOTARG dozavimą (3 tyrimai), ir 38,8 %, taikant frakcionuotą MYLOTARG dozavimą (2 tyrimai).

Saugumo informacija, susijusi su žinomu MYLOTARG nepageidaujamu poveikiu mielosupresija, infekcijomis, visais VOL atvejais ir VOL po KKL atvejais bei mirtimi (žr. 4.8 skyrių ir 7 lentelę), gauta iš literatūros.

Ši analizė turi ir ribojimų, tokių kaip mažas imties dydis kai kuriuose tyrimuose, tyrimų heterogeniškumas ir kontrolinių duomenų šiame kontekste trūkumas.

Širdies elektrofiziologija

MYLOTARG poveikis koreguotam QT intervalui buvo vertinamas atliekant monoterapijos tyrimą

B1761031, kuriame dalyvavo 50 suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia arba refrakterine CD33 teigiama ŪML. Esant terapinei koncentracijai plazmoje, didžiausias vidutinis QTcF intervalo pokytis, palyginti su pradine verte, buvo 5,10 msek. (90 % PI: -2,15, 8,06 msek.). Nebuvo pacientų, kurių didžiausias QTcF padidėjimas, palyginti su pradine verte, būtų buvęs >60 msek., ir nebuvo pacientų, kurių QTcF būtų buvęs >480 msek. Tam pačiam pacientui įvyko po vieną (1) prieširdžių virpėjimo (3 laipsnio) ir supraventrikulinės tachikardijos (3 laipsnio) atvejį. 4 ar 5 laipsnio nepageidaujamų reiškinių, susijusių su širdies laidumu, nenustatyta.

Remiantis koncentracijos ir QTc intervalo analize, tikėtinas QTcF medianos pokytis nuo pradinio lygio bendro hP67.6 antikūno atveju buvo 0,842 msek. (95 % PI: -1,93; 3,51 msek.), esant vidutinei stebimai C_{max} plazmoje. Nekonjuguotam kalicheamicinui tikėtinas QTcF medianos pokytis nuo pradinio lygio buvo 0,602 msek. (95 % PI: -2,17; 2,72 msek.), esant apytikrei stebimai C_{max} plazmoje pritaikius rekomenduojamą MYLOTARG dozavimo režimą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Gemtuzumabo ozogamicinas – tai antikūno ir vaistinio preparato konjugatas (AVK), kurį sudaro į CD33 nukreiptas monokloninis antikūnas (hP67.6), kovalentiškai sujungtas su citotoksine medžiaga N-acetil-gama-kalicheamicinu. Gemtuzumabo ozogamicino farmakokinetinės (FK) savybės aprašytos išmatavus antikūno (hP67.6) ir konjuguotojo bei nekonjuguotojo kalicheamicino darinių FK savybes.

Klinikiniai FK duomenys buvo renkami taikant monoterapinį MYLOTARG dozavimo režimą (3 mg/m² iki vieno 5 mg flakono 1, 4, 7 dienomis). Konjuguoto kalicheamicino ir bendro hP67.6 antikūno ekspozicija, išmatuota pagal AUC₃₃₆ ir C_{max} geometrinį vidurkį po kartotinių dozių, buvo atitinkamai 461 500 pg·val./ml ir 11 740 pg/ml; 26 820 ng·val./ml ir 585,6 ng/ml. Nekonjuguoto kalicheamicino FK duomenys nepateikti dėl plazmos nestabilumo problemų.

Pasiskirstymas

In vitro sąlygomis maždaug 97 % N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazido rišosi su žmogaus plazmos baltymais. *In vitro* N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazidas yra P glikoproteino (P-gp) substratas. Bendrasis hP67.6 antikūnų pasiskirstymo tūris (V1 [13,0 l] ir V2 [6,91 l] suma) pacientų organizme siekė maždaug 20 l.

Biotransformacija

Manoma, kad pagrindinį gemtuzumabo ozogamicino metabolizmo mechanizmą sudaro hidrolizinis N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazido atpalaidavimas. *In vitro* tyrimai parodė, kad metabolizuojama didelė dalis N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazido (daugiausiai disulfido dalies nefermentinės redukcijos būdu). Tikėtina, kad taip susidariusių metabolitų veikimas (citotoksinis poveikis) žymiai stipresnis.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Kitų vaistinių preparatų įtaka gemtuzumabo ozogamicinui

In vitro sąlygomis daugiausiai N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazido metabolizuota nefermentinės redukcijos būdu, todėl gemtuzumabo ozogamiciną skiriant kartu su citochromo (CYP) P450 inhibitoriais arba induktoriais arba uridindifosfato gliukuronoziltransferazės (UGT) vaistinių preparatų metabolizuojančiais fermentais N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazido ekspozicijos pasikeitimas mažai tikėtinas.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) analizėmis, neprognozuojama, kad gemtuzumabo ozogamicino derinys su hidroksiurėja, DauNR ir AraC sukeltų kliniškai reikšmingus hP67.6 arba nekonjuguotojo kalicheamicino FK pokyčius.

Gemtuzumabo ozogamicino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Poveikis CYP substratams

In vitro sąlygomis N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazidui ir gemtuzumabo ozogamicinui būdinga silpna CYP1A2, CYP2A6 (nustatyta vartojant tik gemtuzumabo ozogamiciną), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4/5 veikimo slopinamoji geba esant kliniškai reikšmingai koncentracijai. *In vitro* sąlygomis N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazidui ir gemtuzumabo ozogamicinui būdinga silpna CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4 sužadinamoji geba esant kliniškai reikšmingai koncentracijai.

Poveikis UGT substratams

In vitro sąlygomis N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazidui būdinga silpna UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ir UGT2B7 veikimo slopinamoji geba esant kliniškai reikšmingai koncentracijai.

Poveikis vaistinių preparatų nešiklių substratams

In vitro sąlygomis N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazidui būdinga silpna P-gp, krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. BCRP), tulžies druskų eksporto siurblio (angl. BSEP), su dauginiu atsparumu vaistiniams preparatams susijusio baltymo (angl. MRP)2, dauginio vaistinių ir toksiškų medžiagų išnešimo baltymo (angl. MATE) 1 ir MATE2K, organinių anijonų nešiklio (angl. OAT)1 ir OAT3, organinių katijonų nešiklio (angl. OCT)1 ir OCT2 ir organinius anijonus transportuojančių polipeptidų (OATP)1B1 ir OATP1B3 slopinamoji geba esant kliniškai reikšmingai koncentracijai.

Poveikis kartu vartojamiems chemoterapiniams vaistiniams preparatams

Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) analizėmis, neprognozuojama, kad gemtuzumabo ozogamicino derinys su DauNR ir AraC sukeltų kliniškai reikšmingus šių medžiagų FK pokyčius.

Eliminacija

Gemtuzumabo ozogamicino FK buvo gerai charakterizuota taikant 2 sekcijų modelį su tiesine ir nuo laiko priklausančia klirenso komponentėmis. 50 pacientų, sergančių recidyvuojančia ar refrakterine ŪML, gavus MYLOTARG monoterapijos dozę (3 mg/m² iki vieno 5 mg flakono 1, 4, 7 dienomis), bendro hP67.6 antikūno klirensas buvo 0,288 l/val., o galutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo 96,6 val.

Farmakokinetika ypatingų grupių asmenims arba pacientams

Amžius, rasė ir lytis

Remiantis populiacijos FK analize, amžius, rasė ir lytis gemtuzumabo ozogamicino dispozicijai reikšmingos įtakos neturi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Formalių gemtuzumabo ozogamicino FK tyrimų su pacientais, turinčiais kepenų funkcijos sutrikimų, neatlikta.

Remiantis populiacijos FK analize, gemtuzumabo ozogamicino (hP67.6 antikūno ir nekonjuguotojo kalicheamicino) klirensas neturėtų kisti dėl lengvo kepenų funkcijos sutrikimo, nustatyto pagal JAV nacionalinio vėžio instituto organų disfunkcijos darbo grupės (angl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI ODWG) kriterijus. Į analizę įtraukti 405 pacientai, kuriems nustatytos šios NCI ODWG pažeidimo būklės kategorijos: silpnas funkcijos sutrikimas (B1, n = 58 ir B2, n = 19), vidutinis funkcijos sutrikimas (C, n = 6) ir normali kepenų funkcija (n = 322) (žr.

4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Formalių gemtuzumabo ozogamicino FK tyrimų su pacientais, turinčiais inkstų funkcijos sutrikimų, neatlikta.

Remiantis populiacijos FK analize, atlikta su 406 pacientų duomenimis, gemtuzumabo ozogamicino klirensas pacientams, turintiems lengvą inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas $[KL_{kr}]$ 60–89 ml/min; n = 149) arba vidutinį inkstų funkcijos sutrikimą (KL_{kr} 30–59 ml/min; n = 47) buvo panašus į pacientų, kurių inkstų funkcija normali ($KL_{kr} \geq 90$ ml/min; n = 209). Gemtuzumabo ozogamicino FK tyrimų pacientams, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, neatlikta.

Vaikų populiacija

Populiacijos modeliavimo rezultatai parodė, kad gemtuzumabo ozogamicino (hP67.6 antikūno ir nekonjuguotojo kalicheamicino) FK veiksena ŪML sergantiems suaugusiesiems ir vaikams, vartojantiems vaistinių preparatų 9 mg/m² dozavimo režimu, panaši.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Pagrindinis toksinis poveikis pasireiškė kepenims, kaulų čiulpams ir limfoidiniams organams, hematologiniams parametrų (sumažėjusi RKK masė ir BKK (ypač limfocitų) skaičius), inkstams, akims ir patinų bei patelių reprodukcijos organams. Poveikis kepenims, inkstams ir patinų reprodukcijos organams tiriant žiurkes, limfoidiniams audiniams tiriant beždžiones (kai žiurkėms skirtos maždaug 18 kartų, o beždžionėms – 36 kartus didesnės dozės nei klinikinė ekspozicija žmogui po trečiosios žmonėms skirtos 3 mg/m² dozės, vertinant pagal AUC_{168}) buvo negrįžtamas. 12 savaičių tyrime su beždžionėmis nustatytas nepalankus poveikis patelių reprodukcijos organams ir akims (atitinkamai skiriant maždaug 193 ir 322 kartus didesnes dozes nei klinikinė ekspozicija žmogui po trečiosios žmonėms skirtos 3 mg/m² dozės, vertinant pagal AUC_{168}). Gyvūnams nustatyto negrįžtamo poveikio svarba žmonėms neaiški. Poveikio gyvūnų nervų sistemai po MYLOTARG skyrimo nepastebėta. Žiurkėms nervų sistemos pakitimų pastebėta skiriant kitų antikūno-kalicheamicino konjugatų.

Genotoksiškumas

Nustatyta, kad gemtuzumabo ozogamicinas turi klastogeninį poveikį. Tai atitinka žinomą DNR trūkimo sukėlimo skiriant kalicheamiciną ir kitus enediino klasės antibiotikus nuo vėžio poveikį. Nustatyta, kad N-acetil-gama-kalicheamicino DMH (atpalaiduojamas citotoksikas) turi mutageninį ir klastogeninį poveikį.

Kancerogeniškumas

Formalių gemtuzumabo ozogamicino kancerogeniškumo tyrimų neatlikta. Toksinio poveikio tyrimuose žiurkėms išsivystė preneoplazinių pažaidų (minimali arba silpna ovalinių ląstelių hiperplazija) kepenyse, gyvūnams skiriant 54 kartus didesnes dozes nei klinikinė ekspozicija žmogui po trečiosios žmonėms skirtos 3 mg/m² dozės, vertinant pagal AUC_{168} . Beždžionėms, skiriant maždaug 115 kartų didesnes dozes nei klinikinė ekspozicija žmogui po trečiosios žmonėms skirtos 3 mg/m² dozės, vertinant pagal AUC_{168} , preneoplazinių arba neoplazinių pažaidų nenustatyta. Šių gyvūnams nustatytų radinių svarba žmonėms neaiški.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Vaisingumo tyrimais su žiurkių patelėmis nustatytas mažesnis geltonkūnių skaičius ir padidėjęs embrionų žūties dažnis esant toksiniam poveikiui vaikingai patelei (skiriant 9,7 kartų didesnes dozes

nei klinikinė ekspozicija žmonėms po trečiosios žmonėms skirtos 3 mg/m² dozės, vertinant pagal AUC₁₆₈). 12 savaičių tyrime su beždžionėmis pastebėtas poveikis patelių reprodukcijos traktui (kiaušidžių, kiaušintakių, gimdos ir gimdos kaklelio atrofija skiriant maždaug 193 kartus didesnes dozes nei klinikinė ekspozicija žmogui po trečiosios 3 mg/m² dozės).

Vaisingumo tyrimais su patiniais nustatytas šis poveikis patinų reprodukcijos sistemai: spermatogonijų ir spermatocitų sumažėjimas, sėklidžių spermatidžių skaičiaus ir epididiminės spermos kiekio sumažėjimas, spermatidžių branduolių vakuolizacija ir (arba) ląstelių milžinių atsiradimas. Papildomi radiniai buvo poveikis sėklidėms, sėklidžių prielipams ir pieno liaukoms bei vaisingumui. Sukergus žiurkių patinus po 9 savaičių vaistinio preparato nevartojimo laikotarpio, neigiamas poveikis spermai ir vaisingumui buvo didesnis, tačiau spermatogonijų ir spermatocitų sumažėjimas sėklidėse buvo iš dalies atsistatęs. Poveikis žiurkių patinų reprodukcijos organams buvo iš dalies grįžtamasis arba negrįžtamasis (žr. 4.6 skyrių). Poveikis beždžionių patinų reprodukcijos sistemai (sėklidėms, sėklidžių prielipams, sėklinėms pūslelėms) pastebėtas skiriant maždaug 66 kartus didesnes dozes nei klinikinė ekspozicija žmogui po trečiosios 3 mg/m² dozės.

Toksinio poveikio embrionui ir vaisiui tyrimu nustatyta sumažėjusi vaisių kūno masė, padidėjęs banguotos vaisių šonkaulių deformacijos atvejų dažnis ir sumažėjęs vaisių skeleto sukaulėjimo dažnis. Nustatytas didesnis embrionų gaištamumas ir daugiau vaisių sklaidos anomalijų, pvz., pirštų deformacijų, aortos lanko nebuvimas, priekinių letenų ilgųjų kaulų anomalijų, menčių deformacija, slankstelių centro nebuvimas ir krūtinkaulio slankstelių sąlaja. Esant toksiniam poveikiui vaikingai patelei, nustatytas ir padidėjęs embrionų gaištamumas. Mažiausia dozė, turinti poveikį embrionui ir vaisiui, atitinka 9,7 kartų didesnę nei klinikinė ekspozicija žmogui po trečiosios žmonėms skirtos 3 mg/m² dozės, vertinant pagal AUC₁₆₈ (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dekstranas 40
Sacharozė
Natrio chloridas
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio fosfatas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

5 metai

Paruoštas ir praskiestas tirpalas

Paruoštus ir praskiestus MYLOTARG tirpalus reikia saugoti nuo šviesos. Tirpalus reikia nedelsiant vartoti. Paruošto arba praskiesto tirpalo negalima užšaldyti.

Jeigu vaistinio preparato negalima vartoti nedelsiant:

- Paruošus, gamintojo flakone galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 16 valandų arba kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C) ne ilgiau kaip 3 valandas.
- Praskiestą tirpalą galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 18 valandų ir ne ilgiau kaip 6 valandas kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C). Į leidžiamą laiką laikyti

kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C) įeina laikas, reikalingas praskiestam tirpalui pagaminti, jeigu reikia – laikymas, kad atsiltų, ir suleidimas pacientui. Maksimalus laikas nuo praskiesto tirpalo pagaminimo iki suleidimo neturi būti ilgesnis kaip 24 valandos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo gintaro spalvos stiklinis flakonas su butilo gumos kamščiu ir užspaustu gaubteliu su nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 5 mg gemtuzumabo ozogamicino.

Vienoje kartoninėje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atlikdami ruošimo ir skiedimo procedūras naudokite aseptinius metodus. MYLOTARG jautrus šviesai, todėl ruošiant, skiedžiant ir leidžiant jį reikia saugoti nuo ultravioletinių spindulių.

Paruošimas

- Apskaičiuokite reikiamą MYLOTARG dozę (mg).
- Prieš ruošdami palaukite maždaug 5 minutes, kad flakonas sušiltų iki kambario temperatūros (žemesnės kaip 30 °C). Paruoškite kiekvieną 5 mg flakoną, jo turinį ištirpindami 5 ml injekcinio vandens, kad gautumėte 1 mg/ml vienkartinio vartojimo gemtuzumabo ozogamicino tirpalą.
- Atsargiai pasukiokite flakoną, kad greičiau tirptų milteliai. Nekratykite.
- Apžiūrėkite paruoštą tirpalą, ar nėra dalelių ir nepakito spalva. Paruoštame tirpale gali būti smulkių baltų arba balsvų matinių arba skaidrių ir amorfinių arba skaidulingų dalelių.
- MYLOTARG sudėtyje nėra bakteriostatinių konservantų.
- Jeigu praskiesto vaistinio preparato negalima vartoti nedelsiant, jį galima laikyti ne ilgiau kaip 16 valandų šaldytuve (2 °C – 8 °C) gamintojo flakone arba ne daugiau kaip 3 valandas kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C). Saugokite nuo šviesos ir neužšaldykite.

Skiedimas

- Apskaičiuokite reikiamą paruošto tirpalo kiekį, kad gautumėte tinkamą paciento kūno paviršiaus plotui dozę. Ištraukite šį kiekį iš flakono švirkštu. MYLOTARG flakone yra 5 mg vaistinio preparato (be perviršio). Paruošus iki 1 mg/ml koncentracijos, kaip nurodyta, iš flakono galima ištraukti 4,5 mg (4,5 ml). Saugokite nuo šviesos. Pašalinkite nepanaudotą paruoštą tirpalą, jeigu liko flakone.
- Kad susidarytų koncentracija nuo 0,075 mg/ml iki 0,234 mg/ml, dozes reikia sumaišyti vadovaujantis šiomis instrukcijomis:
 - Mažesnes kaip 3,9 mg dozes reikia paruošti vartojimui švirkštu. Įtraukite paruoštą MYLOTARG tirpalą į švirkštą su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, kad susidarytų galutinė 0,075 mg/ml – 0,234 mg/ml koncentracija. Saugokite nuo šviesos.
 - 3,9 mg arba didesnes dozes reikia atskiesti švirkšte arba intraveniniame maišelyje su atitinkamu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo kiekiu ir užtikrinti, kad susidarytų galutinė 0,075 mg/ml – 0,234 mg/ml koncentracija. Saugokite nuo šviesos.
- Atsargiai pavartykite infuzinę talpyklę, kad susimaišytų praskiestas tirpalas. Nekratykite.
- Praskiestą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu MYLOTARG tirpalą reikia suleisti infuzijos būdu nedelsiant. Neskiriant iškart, praskiestą tirpalą galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 18 valandų ir ne ilgiau kaip 6 valandas kambario temperatūroje (žemesnėje

kaip 30 °C). Į leidžiamą laiką laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C) įeina laikas, reikalingas praskiestam tirpalui pagaminti, jeigu reikia – laikymas, kad atšiltų, ir suleidimas pacientui. Maksimalus laikas nuo praskiesto tirpalo pagaminimo iki suleidimo neturi būti ilgesnis kaip 24 valandos. Saugokite nuo šviesos ir neužšaldykite.

- Rekomenduojama naudoti infuzines talpykles iš polivinilchlorido (PVC) su DEHP, etilenvinilacetato (EVA) arba poliolefino (polipropileno ir (arba) polietileno).

Skiriamas

- Praskiestą tirpalą reikia filtruoti. MYLOTARG infuziją reikia leisti per vamzdelyje įtaisyta mažai baltymus sulaikantį 0,2 mikronų polietersulfono (PES) filtrą.
- Švirkštu leidžiamoms dozėms reikia naudoti mažo skersmens infuzinius vamzdelius su juose įtaisytu mažai baltymus sulaikančiu 0,2 mikronų polietersulfono (PES) filtru.
- Infuzijos metu intraveninius maišelius arba švirkštus reikia apsaugoti nuo šviesos (taip pat ultravioletinės) šviesą blokuojančiu uždangalu. Infuzijos vamzdelio nuo šviesos uždengti nereikia.
- Suleiskite praskiestą tirpalą 2 valandų trukmės infuzijos būdu. Infuzija turi būti baigta iki praskiestą tirpalą leidžiamo laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C) laiko, kuris yra 6 valandos, pabaigos.
- Rekomenduojama naudoti infuzinius vamzdelius, pagamintus iš PVC (su DEHP arba be DEHP), poliuretano arba polietileno.

MYLOTARG nemišykite ir neskirkite tos pačios infuzijos metu kartu su kitais vaistiniais preparatais.

Skiedimo, laikymo ir infuzijos informaciją dar žr. 6.3 skyriuje.

Atliekų tvarkymas

Būtina taikyti vaistiniams preparatams nuo vėžio taikomas toksinių atliekų tvarkymo procedūras.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1277/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. balandžio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

MYLOTARG 5 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
gemtuzumabas ozogamicinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 5 mg gemtuzumabo ozogamicino.
Paruošus kiekviename flakone yra 1 mg/ml gemtuzumabo ozogamicino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Dekstranas 40, sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną paruošus ir praskiedus.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1277/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

MYLOTARG 5 mg milteliai koncentratui
gentuzumabas ozogamicinas
Infuzijai i.v. paruošus ir praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

MYLOTARG 5 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui gemtuzumabas ozogamicinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra MYLOTARG ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant MYLOTARG
3. Kaip vartoti MYLOTARG
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti MYLOTARG
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra MYLOTARG ir kam jis vartojamas

MYLOTARG sudėtyje yra veikliosios medžiagos gemtuzumabo ozogamicino – vaisto nuo vėžio, pagaminto iš monokloninio antikūno, susieto su medžiaga, skirta vėžinėms ląstelėms naikinti. Šią medžiagą į vėžines ląsteles tiekia monokloninis antikūnas. Monokloninis antikūnas – tai baltymas, atpažįstantis tam tikras vėžines ląsteles.

MYLOTARG vartojamas gydyti tam tikros rūšies kraujo vėžiui, vadinamam ūmine mieloidine leukemija (ŪML), kuria sergant kaulų čiulpai gamina patologines baltąsias kraujo ląsteles. MYLOTARG skirtas ŪML gydyti 15 metų ir vyresniems pacientams, kurių liga anksčiau nebuvo gydyta kitais būdais. MYLOTARG neskirtas vartoti pacientams, sergantiems tam tikros rūšies vėžiu, vadinamu ūmine promielocitine leukemija (ŪPL).

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant MYLOTARG

MYLOTARG vartoti draudžiama:

- yra alergija gemtuzumabo ozogamicinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pirmą kartą Jums skiriant šio vaisto ir gydymo kurso metu pasakykite gydytojui arba slaugytojui dėl:

- **turimų ar turėtų kepenų sutrikimų:** gydymo metu arba po jo MYLOTARG gali sukelti sutrikimą, kuris gali būti pavojingas gyvybei ir vadinamas kepenų venų okliuzine liga, kuria sergant pažeidžiamos ir krešuliais užsikemša kepenų kraujagyslės, dėl to gali susilaikyti skysčiai, staigiai augti kūno masė, padidėti kepenys (jos gali būti skausmingos) ir atsirasti ascitas (skysčių pertekliaus kaupimasis pilvo ertmėje);
- **alerginių reakcijų:** MYLOTARG infuzijos metu arba greitai po jos kvėpuodami girdite aukšto dažnio švilpiančią garsą (švokštimą), sunku kvėpuoti, dūstate arba kosėjate su gleivėmis arba be jų, pasireiškia dilgėlinė, niežėjimas, tinimas, karščiuojate arba jaučiate šaltkrėtį (tai su infuzija susijusios reakcijos);
- **infekcijos:** susirgote arba manote, kad susirgote infekcine liga, patiriate drebulį ar šiuurpulį, jaučiate karštį arba karščiuojate. Kai kurios infekcijos gali būti pavojingos ir kelti pavojų gyvybei;

- **kraujavimo:** patiriate nebūdingą kraujavimą, kraujuoja dantenos, lengvai atsiranda kraujosruvų arba dažnai kraujuoja iš nosies;
- **anemijos:** skauda galvą, jaučiatės pavargę, apsvaigę, atrodate išbalę;
- **su infuzija susijusios reakcijos:** MYLOTARG infuzijos metu arba greitai po jos patiriate tokius simptomus, kaip svaigulys, retesnis šlapinimasis, sumišimas, vėmimas, pykinimas, tinimas, dusulys arba širdies ritmo sutrikimai (tai gali būti komplikacija, kuri galbūt pavojinga gyvybei, vadinama navikų lizės sindromu).

Vaikams ir paaugliams

MYLOTARG draudžiama skirti vaikams ir jaunesniems kaip 15 metų paaugliams, nes nepakanka skyrimo šios amžiaus grupės asmenims duomenų.

Kiti vaistai ir MYLOTARG

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui, net jeigu tie vaistai įsigijami be recepto arba tai žoliniai vaistai.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Turite vengti pastoti arba pradėti kūdikį dėl galimo nepageidaujamo poveikio vaikui. Moterys turi naudoti 2 veiksmingos kontracepcijos metodus gydymo metu ir bent 7 mėnesius po paskutinės vaisto dozės. Vyrai turi naudoti 2 veiksmingos kontracepcijos metodus gydymo metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės vaisto dozės. Jeigu gydymo šiuo vaistu metu pastojote arba pastojote Jūsų partnerė, nedelsdami praneškite gydytojui.

Prieš gydymą kreipkitės patarimo dėl vaisingumo išsaugojimo.

Jeigu reikia gydytis MYLOTARG, turite nutraukti žindymą gydymo metu ir bent 1 mėnesį po gydymo. Pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu jaučiatės neįprastai pavargę, apsvaigę arba skauda galvą (tai labai dažnas MYLOTARG šalutinis poveikis), turite nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų.

MYLOTARG sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti MYLOTARG

- Gydytojas arba slaugytojas palaiapsniui sulašins Jums MYLOTARG per lašinę į veną, t. y. atliks intraveninę infuziją, kuri truks 2 valandas.
- Reikiamą dozę nustatys gydytojas.
- Gydytojas arba slaugytojas gali pakeisti Jūsų dozę, sustabdyti arba visiškai nutraukti gydymą MYLOTARG, jeigu pasireiškia tam tikras šalutinis poveikis.
- Gydytojas gali sumažinti dozę atsižvelgdamas į Jūsų organizmo atsaką į gydymą.
- Gydytojas tirs Jūsų kraują gydymo metu, kad patikrintų, ar nepasireiškia šalutinis poveikis ir kaip organizmas reaguoja į gydymą.
- Prieš skiriant MYLOTARG Jums duos tam tikrų vaistų, padėsiančių sumažinti tokius simptomus kaip karščiavimas ir šaltkrėtis. Šie simptomai vadinami su infuzija susijusiomis reakcijomis ir pasireiškia MYLOTARG infuzijos metu arba greitai po jos.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kartais šalutinis poveikis gali būti pavojingas ir pasireikšti MYLOTARG gydymo metu arba jį baigus. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu patiriate bet kurį toliau nurodytą pavojingą šalutinį poveikį (dar žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš Jums skiriant MYLOTARG“).

- **Kepenų sutrikimai**

Iškart pasakykite gydytojui, jeigu staigiai padidėjo kūno masė, jaučiate skausmą viršutinėje dešiniojoje pilvo dalyje, kaupiasi skysčiai ir todėl tinsta pilvas. Gydytojas tikriausiai atliks kraujo tyrimus, kad nustatytų, ar nepakitę kraujo tyrimo kepenų parametrai, kas gali rodyti galbūt gyvybei pavojingą būklę, vadinamą kepenų venų okliuzine liga.

- **Kraujavimas (tai kraujo kūnelių, vadinamų plokštelėmis, skaičiaus sumažėjimo požymis)**

Iškart pasakykite gydytojui, jeigu lengvai atsiranda kraujosruvų, dažnai kraujuojate iš nosies arba tuštinatės juodomis į smalą panašiomis išmatomis, atsikosėjate krauju arba kraujingais skrepliais, jaučiatės apsvaigę, alpstate ar esate sumišę.

- **Infekcijos (tai baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičiaus sumažėjimo požymis).**

Kai kurios infekcijos gali būti pavojingos, sukeltos virusų, bakterijų arba kitų priežasčių, galinčių kelti pavojų gyvybei.

- **Komplikacija, vadinama navikų lizės sindromu**

Iškart pasakykite gydytojui, jeigu patiriate svaigulį, rečiau šlapinatės, esate sumišę, vemiate, Jus pykina, tinstate, dūstate arba sutriko širdies ritmas.

- **Su infuzija susijusios reakcijos**

Šios rūšies vaistai (monokloniniai antikūnai) gali sukelti su infuzija susijusių reakcijų, pvz., išbėrimą, dusulį, kvėpavimo sutrikimus, spaudimo jausmą krūtinėje, šaltkrėtį arba karščiavimą, nugaros skausmą.

Šalutiniai reiškiniai gali būti:

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Infekcijos (įskaitant pavojingas infekcijas)
- Kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas (tai ląstelės, padedančios kraujui krešėti)
- Baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas, galintis sukelti bendrąjį nusilpimą ir polinkį sirgti infekcinėmis ligomis
- Raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas (anemija), galintis sukelti nuovargį ir dusulį
- Didelė cukraus koncentracija kraujyje
- Apetito sumažėjimas
- Galvos skausmas
- Greitas širdies ritmas
- Kraujavimas
- Žemas kraujospūdis
- Aukštas kraujospūdis
- Dusulys
- Vėmimas
- Viduriavimas
- Pilvo skausmas
- Bloga savijauta (pykinimas)
- Burnos uždegimas
- Vidurių užkietėjimas
- Kraujo tyrimo kepenų parametrų nukrypimai (tai gali reikšti kepenų pažeidimą)

- Odos išbėrimas
- Karščiavimas
- Edema (skysčių sankaupos kūno audiniuose, dėl kurio tinsta delnai ir pėdos)
- Nuovargis
- Šaltkrėtis
- Įvairių fermentų aktyvumo pokyčiai kraujyje (tai gali rodyti kraujo tyrimai)
- Pailgėjusi krešėjimo trukmė (dėl kurios galimas ilgesnis kraujavimas)
- Didelė šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Su infuzija susijusių reakcijų požymiai, pvz., išbėrimas, dusulys, kvėpavimo sutrikimai, spaudimo jausmas krūtinėje, šaltkrėtis arba karščiavimas, nugaros skausmas MYLOTARG infuzijos metu arba po jos
- Kepenų padidėjimo (hepatomegalijos) požymiai, pvz., padidėjęs pilvas
- Nenormali kepenų veikla
- Skysčių kaupimasis pilvo ertmėje / skrandyje
- Virškinimo sutrikimas
- Stemplės (vamzdelio, per kurį ryjamas maistas) uždegimas
- Kepenų venų okliuzinė liga (VOL), galinti pasireikšti kepenų padidėjimo požymiais, skausmu viršutinėje dešiniojoje pilvo dalyje, odos ir akių baltymų pageltimu, skysčio kaupimusi pilve, kūno svorio padidėjimu, kraujo tyrimo kepenų parametrų nukrypimu
- Kepenų ar kraujo sutrikimų sukeltas odos arba akių baltymo pageltimas (gelta)
- Odos paraudimas
- Odos niežėjimas
- Organų nepakankamumas

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- Kepenų sutrikimai
- Bado-Chiari [*Budd-Chiari*] sindromas, galintis pasireikšti skausmu viršutinėje dešiniojoje pilvo dalyje, nenormaliai didelėmis kepenimis ir (arba) skysčio kaupimusi pilve, susijusiais su kraujo krešuliais kepenyse. Kiti galimi simptomai yra šleikštulys (pykinimas) ir (arba) vėmimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Intersticinė pneumonija (plaučių uždegimas, kuriuo sergant kosėjama ir sunku kvėpuoti)
- Žarnyno uždegimas, susijęs su mažu baltųjų kraujo ląstelių skaičiumi
- Šlapimo pūslės uždegimas, sukeltantis kraujavimą iš pūslės

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti MYLOTARG

Sveikatos priežiūros specialistai laikys MYLOTARG ligoninėje arba klinikoje.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidarytas flakonas: Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštas ir praskiestas tirpalas: paruoštus ir praskiestus MYLOTARG tirpalus reikia saugoti nuo šviesos. Tirpalus reikia nedelsiant vartoti. Paruošto arba praskiesto tirpalo negalima užšaldyti.

Neskiriant iškart:

- Paruošus, gamintojo flakone galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 16 valandų arba kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C) ne ilgiau kaip 3 valandas.
- Praskiestą tirpalą galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 18 valandų ir ne ilgiau kaip 6 valandas kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C). Į leidžiamą laiką laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C) įeina laikas, reikalingas praskiestam tirpalui pagaminti, jeigu reikia – laikymas, kad atšiltų, ir suleidimas pacientui. Maksimalus laikas nuo praskiesto tirpalo pagaminimo iki suleidimo neturi būti ilgesnis kaip 24 valandos.

Nevartokite šio vaisto, jeigu prieš skyrimą pastebėjote kokių nors kietųjų dalelių arba pakito spalva.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

MYLOTARG sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra gemtuzumabo ozogamicinas.
- Viename flakone yra 5 mg gemtuzumabo ozogamicino.
- Paruošus kiekviename koncentruoto tirpalo mililitre yra 1 mg/ml gemtuzumabo ozogamicino.
- Pagalbinės medžiagos yra dekstranas 40, sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas. Žr. 2 skyrių, „MYLOTARG sudėtyje yra natrio“.

MYLOTARG išvaizda ir kiekis pakuotėje

MYLOTARG – tai milteliai infuzinio tirpalo koncentratui. Vaistas tiekiamas balto arba baltos liofilizato arba miltelių pavidalu.

Vienoje kartoninėje dėžutėje yra 1 gintaro spalvos stiklinis flakonas su guminiu kamščiu ir užspaustu gaubteliu su nuplėšiamu dangteliu.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Atlikdami ruošimo ir skiedimo procedūras naudokite aseptinius metodus. MYLOTARG jautrus šviesai, todėl ruošiant, skiedžiant ir leidžiant jį reikia saugoti nuo ultravioletinių spindulių.

Paruošimas

- Apskaičiuokite reikiamą MYLOTARG dozę (mg).
- Prieš ruošdami palaukite maždaug 5 minutes, kad flakonas sušiltų iki kambario temperatūros (žemesnės kaip 30 °C). Paruoškite kiekvieną 5 mg flakoną, jo turinį ištirpindami 5 ml injekcinio vandens, kad gautumėte 1 mg/ml vienkartinio naudojimo gemtuzumabo ozogamicino tirpalą.
- Atsargiai pasukiokite flakoną, kad greičiau tirptų milteliai. Nekratykite.
- Apžiūrėkite paruoštą tirpalą, ar nėra dalelių ir nepakito spalva. Paruoštame tirpale gali būti smulkių baltų arba balsvų matinių arba skaidrių ir amorfinių arba skaidulingų dalelių.
- MYLOTARG sudėtyje nėra bakteriostatinių konservantų.
- Jeigu praskiesto preparato negalima panaudoti nedelsiant, jį galima laikyti ne ilgiau kaip 16 valandų šaldytuve (2 °C – 8 °C) gamintojo flakone arba ne daugiau kaip 3 valandas kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C). Saugokite nuo šviesos ir neužšaldykite.

Skiedimas

- Apskaičiuokite reikiamą paruošto tirpalo kiekį, kad gautumėte tinkamą paciento kūno paviršiaus plotui dozę. Ištraukite šį kiekį iš flakono švirkštu. Mylotarg flakone yra 5 mg vaistinio preparato (be pervingio). Paruošus iki 1 mg/ml koncentracijos, kaip nurodyta, iš flakono galima ištraukti 4,5 mg (4,5 ml). Saugokite nuo šviesos. Pašalinkite nepanaudotą paruoštą tirpalą, jeigu liko flakone.
- Kad susidarytų koncentracija nuo 0,075 mg/ml iki 0,234 mg/ml, dozes reikia sumaišyti vadovaujantis šiomis instrukcijomis:
 - Mažesnes kaip 3,9 mg dozes reikia paruošti vartojimui švirkštu. Įtraukite paruoštą MYLOTARG tirpalą į švirkštą su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, kad susidarytų galutinė 0,075 mg/ml – 0,234 mg/ml koncentracija. Saugokite nuo šviesos.
 - 3,9 mg arba didesnes dozes reikia atskiesti švirkšte arba intraveniniame maišelyje su atitinkamu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo kiekiu ir užtikrinkite, kad susidarytų galutinė 0,075 mg/ml–0,234 mg/ml koncentracija. Saugokite nuo šviesos.
- Atsargiai pavartykite infuzinę talpyklę, kad susimaišytų praskiestas tirpalas. Nekratykite.
- Praskiestą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu MYLOTARG tirpalą reikia suleisti infuzijos būdu nedelsiant. Neskiriant iškart, praskiestą tirpalą galima laikyti šaldytuve

(2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 18 valandų ir ne ilgiau kaip 6 valandas kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C). Į leidžiamą laiką laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C) įeina laikas, reikalingas praskiestam tirpalui pagaminti, jeigu reikia – laikymas, kad atšiltų, ir suleidimas pacientui. Maksimalus laikas nuo praskiesto tirpalo pagaminimo iki suleidimo neturi būti ilgesnis kaip 24 valandos. Saugokite nuo šviesos ir neužšaldykite.

- Rekomenduojama naudoti infuzines talpykles iš polivinilchlorido (PVC) su DEHP, etilenvinilacetato (EVA) arba poliolefino (polipropileno ir (arba) polietileno).

Skirimas

- Praskiestą tirpalą reikia filtruoti. MYLOTARG infuziją reikia leisti per vamzdelyje įtaisyta mažai baltymus sulaikantį 0,2 mikronų polietersulfono (PES) filtrą.
- Švirkštu leidžiamoms dozėms reikia naudoti mažo skersmens infuzinius vamzdelius su juose įtaisytu mažai baltymus sulaikančiu 0,2 mikronų polietersulfono (PES) filtru.
- Infuzijos metu intraveninius maišelius arba švirkštus reikia apsaugoti nuo šviesos (įskaitant ultravioletinę) šviesą blokuojančiu uždangalu. Infuzijos vamzdelio nuo šviesos uždengti nereikia.
- Suleiskite praskiestą tirpalą 2 valandų trukmės infuzijos būdu. Infuzija turi būti baigta iki leidžiamo praskiestą tirpalą laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C) laiko, kuris yra 6 valandos, pabaigos.
- Rekomenduojama naudoti infuzinius vamzdelius iš PVC (su DEHP arba be DEHP), poliuretano arba polietileno.

MYLOTARG nemišykite ir neskirkite tos pačios infuzijos metu kartu su kitais vaistiniais preparatais.

Atliekų tvarkymas

- Būtina taikyti vaistiniams preparatams nuo vėžio taikomas toksinių atliekų tvarkymo procedūras.