

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MYLOTARG 5 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 5 mg gemtuzumaba ozogamicīna (*gemtuzumab ozogamicin*).

Pēc pagatavošanas (skatīt 6.6. apakšpunktu) koncentrētais šķīdums satur 1 mg/ml gemtuzumaba ozogamicīna.

Gemtuzumaba ozogamicīns ir antivielas-zāļu konjugāts (*antibody-drug conjugate* – ADC), ko veido pret CD33 vērsta monoklonālā antiViela (hP67.6; rekombinantais humanizētais imūnglobulīns [Ig] G4, kapa antiViela, kas iegūta zīdītāju šūnu kultūrā NS0 šūnās), kas ir kovalenti saistīta ar citotoksisku vielu N-acetil-gamma-kaliheamicīnu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Balta līdz gandrīz balta masa vai pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

MYLOTARG ir indicēts kombinētai terapijai ar daunorubicīnu (DNR) un citarabīnu (AraC) pacientiem vecumā no 15 gadiem iepriekš neārstētas, *de novo* CD33 pozitīvas akūtas mieloleikozes (AML), izņemot akūtas promielocitāras leikozes (APL), ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

MYLOTARG jāievada tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā, un vidē, kur nekavējoties ir pieejamas visas reanimācijai nepieciešamās iekārtas.

MYLOTARG drīkst ievadīt tikai pacientiem, kuri piemēroti intensīvas indukcijas ķīmijterapijas saņemšanai.

1 stundu pirms devas ievadīšanas ieteicama premedikācija ar kortikosteroīdiem, antihistamīna līdzekļiem un acetaminofēnu (vai paracetamolu), lai mazinātu ar infūziju saistītos simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jāveic attiecīgi pasākumi, lai palīdzētu novērst ar audzēja sabrukšanu saistītas hiperurikēmijas attīstību, piemēram, hidratāciju, antihiperurikēmisko līdzekļu vai citu līdzekļu hiperurikēmijas ārstēšanai nozīmēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Devas

#### *Indukcijas terapija*

Ieteicamā MYLOTARG deva ir 3 mg/m<sup>2</sup>/devā (ne vairāk kā viens 5 mg flakons), ko infūzijas veidā

ievada 2 stundu laikā 1., 4. un 7. dienā kombinācijā ar DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/dienā, ko infūzijas veidā ievada 30 minūšu laikā 1.–3. dienā, un AraC 200 mg/m<sup>2</sup>/dienā, ko ievada nepārtrauktas infūzijas veidā 1.–7. dienā.

Ja ir nepieciešama otra indukcija, MYLOTARG nedrīkst ievadīt otrās indukcijas terapijas laikā. Otrās indukcijas ciklā drīkst ievadīt tikai DNR un AraC šādā ieteiktajā devā: DNR 35 mg/m<sup>2</sup>/dienā 1. un 2. dienā un AraC 1 g/m<sup>2</sup> ik pēc 12 stundām no 1. dienas līdz 3. dienai.

### Konsolidācijas terapija

Pacientiem, kuriem pēc indukcijas terapijas ir pilnīga remisija (*complete remission* – CR), kas definēta kā normālās kaulu smadzeņu šūnās ir mazāk nekā 5% blastu un absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) ir lielāks nekā  $1,0 \times 10^9$  šūnas/l ar trombocītu skaitu  $100 \times 10^9/l$  vai vairāk perifērajās asinīs bez asins pārliešanas, ir ieteicami ne vairāk kā 2 konsolidācijas terapijas kursi ar intravenozi ievadītu DNR (60 mg/m<sup>2</sup> 1 dienu [pirmais kurss] vai 2 dienas [otrais kurss]) kombinācijā ar intravenozi ievadītu AraC (1 g/m<sup>2</sup> ik pēc 12 stundām, ievadot infūzijas veidā 2 stundu laikā 1.–4. dienā) un intravenozi ievadītu MYLOTARG (3 mg/m<sup>2</sup>/devā, ko ievada 2 stundu laikā, nepārsniedzot maksimālo devu, kas ir viens 5 mg flakons 1.dienā).

**1. tabula. MYLOTARG lietošanas shēma kombinācijā ar ķīmijterapiju**

Ārstēšanas kurss	MYLOTARG	daunorubicīns	citarabīns
Indukcijas terapija <sup>a</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /devā (ne vairāk kā viens 5 mg flakons) 1., 4. un 7. dienā	60 mg/m <sup>2</sup> /dienā 1.–3. dienā	200 mg/m <sup>2</sup> /dienā 1.–7. dienā
Otrā indukcijas terapija (ja nepieciešams)	MYLOTARG nedrīkst ievadīt otrās indukcijas terapijas laikā	35 mg/m <sup>2</sup> /dienā 1.-2. dienā	1 g/m <sup>2</sup> /ik pēc 12 stundām no 1. dienas līdz 3. dienai
Konsolidācijas terapijas 1. kurss <sup>a,b</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /devā (ne vairāk kā viens 5 mg flakons) 1. dienā	60 mg/m <sup>2</sup> /dienā 1. dienā	1 g/m <sup>2</sup> /ik pēc 12 stundām 1.–4. dienā
Konsolidācijas terapijas 2. kurss <sup>a,b</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /devā (ne vairāk kā viens 5 mg flakons) 1. dienā	60 mg/m <sup>2</sup> /dienā 1.–2. dienā	1 g/m <sup>2</sup> /ik pēc 12 stundām 1.–4. dienā

<sup>a</sup>. Informāciju par devas pielāgošanu skatīt 3. un 4. tabulā.

<sup>b</sup>. Attiecas uz pacientiem, kuriem pēc indukcijas terapijas ir pilnīga remisija (CR).

### Devas un lietošanas shēmas pielāgošana

#### Lietošanas shēmas pielāgošana hiperleikocitozes gadījumā

Pacientiem ar hiperleikocitozes (leikocītu skaits  $\geq 30\,000/mm^3$ ) AML ir ieteicama šūnu skaita samazināšana, veicot leikoferēzi, perorāli lietojot hidroksiurīnvielu vai lietojot AraC ar hidroksiurīnvielu vai bez tās, lai samazinātu leikocītu skaitu perifērajās asinīs 48 stundas pirms MYLOTARG ievadīšanas.

Ja leikocītu skaita samazināšanai lieto AraC ar hidroksiurīnvielu vai bez tās, pacientiem ar iepriekš neārstētu, *de novo* hiperleikocitozes AML, kuri saņem MYLOTARG kombinēto terapiju, izmantojiet tālāk norādīto pielāgoto shēmu (2. tabula).

## 2. tabula. Shēmas pielāgošana hiperleikocitozes ārstēšanai ar citarabīnu

Ārstēšanas kurss	MYLOTARG	daunorubicīns	citarabīns	hidroksiurīnviela
Indukcijas terapija <sup>a</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /devā (ne vairāk kā viens 5 mg flakons) 3., 6. un 9. dienā	60 mg/m <sup>2</sup> /dienā 3.–5. dienā	200 mg/m <sup>2</sup> /dienā 1.–7. dienā	1. dienā (saskaņā ar standarta medicīnisko praksi)

Ieteikumus par konsolidācijas terapijas kursa devām skatīt 1. tabulā.

<sup>a</sup>. Informāciju par devas papildu pielāgošanu skatīt 3. un 4. tabulā.

### Devas pielāgošana zāļu nevēlamo blakusparādību gadījumā

MYLOTARG devas ir ieteicams pielāgot, ņemot vērā individuālo lietošanas drošumu un panesamību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dažu zāļu nevēlamo blakusparādību ārstēšanas dēļ var būt nepieciešams uz laiku vai pilnībā pārtraukt MYLOTARG lietošanu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Norādījumi par devas pielāgošanu hematoloģiskas un nehematoloģiskas toksicitātes blakusparādību gadījumā ir sniegti attiecīgi 3. un 4. tabulā.

## 3. tabula. Devas pielāgošana hematoloģiskas toksicitātes gadījumā

Hematoloģiska toksicitāte	Devas pielāgošana
Ilgstoša trombocitopēnija (trombocītu skaits < 100 000/mm <sup>3</sup> konsolidācijas terapijas kursa plānotajā sākuma datumā)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atlieciet konsolidācijas terapijas kursa sākšanu</li> <li>• Ja trombocītu skaits atjaunojas līdz <math>\geq 100\ 000/\text{mm}^3</math> 14 dienu laikā pēc konsolidācijas terapijas kursa plānotā sākuma datuma, sāciet konsolidācijas terapiju (skatīt aprakstu 1. tabulā)</li> <li>• Ja trombocītu skaits atjaunojas robežās no &lt; 100 000/mm<sup>3</sup> līdz <math>\geq 50\ 000/\text{mm}^3</math> 14 dienu laikā pēc konsolidācijas terapijas kursa plānotā sākuma datuma: MYLOTARG lietošanu nedrīkst atsākt un konsolidācijas terapijā jāietver tikai DNR un AraC</li> <li>• Ja pēc atjaunošanās trombocītu skaits saglabājas &lt; 50 000/mm<sup>3</sup> ilgāk nekā 14 dienas, konsolidācijas terapija ir jāizvērtē vēlreiz un jāveic BMA, lai vēlreiz izvērtētu pacienta stāvokli</li> </ul>
Ilgstoša neitropēnija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja neitrofilo leikocītu skaits neatjaunojas līdz vairāk nekā 500/mm<sup>3</sup> 14 dienu laikā pēc konsolidācijas terapijas kursa plānotā sākuma datuma (14 dienas pēc hematoloģiskās atjaunošanās kopš iepriekšējā cikla), pārtrauciet MYLOTARG lietošanu (nelietojiet MYLOTARG konsolidācijas terapijas ciklos)</li> </ul>

Saīsinājumi: AML = akūta mieloleikoze; AraC = citarabīns; BMA = kaulu smadzeņu aspirācija (*bone marrow aspirate*); DNR = daunorubicīns.

#### 4. tabula. Devas pielāgošana nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā

Nehematoloģiska toksicitāte	Devas pielāgošana
VOS/SOS	Pārtrauciet MYLOTARG lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Kopējā bilirubīna līmenis $> 2 \times \text{NAR}$ un ASAT un/vai ALAT līmenis $> 2,5 \times \text{NAR}$	Atlieciet MYLOTARG lietošanu, līdz kopējā bilirubīna līmenis ir atjaunojies līdz $\leq 2 \times \text{NAR}$ un ASAT un ALAT līmenis ir atjaunojies līdz $\leq 2,5 \times \text{NAR}$ pirms katras devas ievadīšanas. Apsveriet plānotās devas izlaišanu, ja tā nokavēta vairāk kā 2 dienas secīgu infūziju starplaikā.
Ar infūziju saistītas reakcijas	Pārtrauciet infūzijas ievadīšanu un sāciet piemērotu medicīnisku ārstēšanu atbilstoši simptomu smagumam. Pacienti jākontrolē, līdz pazīmes un simptomi ir pilnībā izzuduši un infūziju var atsākt. Ar infūziju saistītu smagu vai dzīvībai bīstamu reakciju gadījumā apsveriet pilnīgu terapijas pārtraukšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Citas smagas vai dzīvībai bīstamas nehematoloģiskās toksicitātes	Atlieciet ārstēšanu ar MYLOTARG, līdz notiek atveseļošanās līdz ne vairāk kā vieglai smaguma pakāpei. Apsveriet plānotās devas izlaišanu, ja tā nokavēta vairāk kā 2 dienas secīgu infūziju starplaikā.

Saīsinājumi: ALAT = alanīnaminotransferāze; ASAT = aspartāminotransferāze; SOS = sinusoidālas obstrukcijas sindroms, NAR = normas augšējā robeža; VOS = vēnu oklūzijas slimība.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Aknu darbības traucējumi*

Sākuma deva nav jāpielāgo pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, ja kopējā bilirubīna līmenis ir  $\leq 2 \times$  normas augšējā robežu (NAR) un aspartāminotransferāzes (ASAT)/alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis ir  $\leq 2,5 \times \text{NAR}$ . Atlieciet MYLOTARG lietošanu, līdz kopējā bilirubīna līmenis pirms katras devas ievadīšanas ir atjaunojies līdz  $\leq 2 \times \text{NAR}$  un ASAT un ALAT līmenis ir atjaunojies līdz  $\leq 2,5 \times \text{NAR}$  (skatīt 4. tabulu, 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. MYLOTARG lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīta. MYLOTARG netiek pakļauts nieru klīrensam, farmakokinētika pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav zināma (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadi) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija*

MYLOTARG drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem līdz 15 gadu vecumam, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

#### Lietošanas veids

MYLOTARG ir paredzēts intravenozai lietošanai, un tas pirms lietošanas ir jāizšķīdina un jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu). Kad zāles ir atšķaidītas līdz koncentrācijai 1 mg/ml, vienā flakonā izvelkamais saturs ir 4,5 mg (4,5 ml). Izšķīdinātais un atšķaidītais šķīdums jāievada intravenozi infūzijas veidā 2 stundu laikā rūpīgas klīniskas uzraudzības apstākļos, kas ietver pulsa, asinsspiediena un temperatūras kontroli. MYLOTARG nedrīkst ievadīt intravenozas vai bolus injekcijas veidā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Hepatotoksicitāte, tajā skaitā aknu vēnu oklūzijas slimība/sinusoidālas obstrukcijas sindroms (VOS/SOS)

Ir saņemti ziņojumi par hepatotoksicitāti, tajā skaitā dzīvībai bīstamu un dažreiz letālu aknu mazspēju, kā arī VOS/SOS pacientiem, kas ārstēti ar MYLOTARG (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pamatojoties uz potenciālo riska faktoru analīzi, pieaugušiem pacientiem, kuri ir saņēmuši MYLOTARG monoterapijā pirms vai pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (ACŠT), un pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ir paaugstināts VOS attīstības risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

VOS/SOS riska dēļ pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas VOS/SOS pazīmes un simptomi, kas var ietvert ALAT, ASAT, kopējā bilirubīna un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanos, kas jānosaka pirms katras MYLOTARG devas ievadīšanas, kā arī hepatomegāliju (kas var būt sāpīga), strauju ķermeņa masas palielināšanos un ascītu. Kontrolējot tikai kopējā bilirubīna līmeni, ne visi VOS/SOS attīstības riskam pakļautie pacienti var tikt atpazīti. Pacientiem, kuriem rodas aknu funkcionālo testu rādītāju novirzes no normas, ieteicams biežāk kontrolēt aknu funkcionālo testu rādītājus un hepatotoksicitātes klīniskās pazīmes un simptomus. Pacientiem, kuriem vēlāk tiek veikta ACŠT, pēc ACŠT ir atbilstoši rūpīgi jākontrolē aknu funkcionālo testu rādītāji. VOS un ACŠT laika tieša saistība ar augstākām MYLOTARG monoterapijas devām nav atklāta, tomēr saskaņā ar pētījuma ALFA-0701 rezultātiem ieteicams ievērot 2 mēnešu intervālu starp MYLOTARG pēdējās devas ievadīšanu un ACŠT.

Aknu toksicitātes pazīmju vai simptomu ārstēšanas dēļ var būt nepieciešams uz laiku vai pilnībā pārtraukt MYLOTARG lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem attīstās VOS/SOS, MYLOTARG lietošana ir jāpārtrauc, un pacienti ir jāārstē saskaņā ar standarta medicīnisko praksi.

#### Ar infūziju saistītas reakcijas (tajā skaitā anafilakse)

Klīniskajos pētījumos ir ziņots par reakcijām, kas saistītas ar infūziju, tajā skaitā anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc reģistrācijas periodā ir ziņots par letālām ar infūziju saistītām reakcijām. Ar infūziju saistītās reakcijas pazīmes un simptomi var būt drudzis un drebuļi, retāk hipotensija, tahikardija un elpošanas traucējumu simptomi, kas var rasties pirmo 24 stundu laikā pēc ievadīšanas. MYLOTARG infūzija jāievada rūpīgas klīniskas uzraudzības apstākļos, kas ietver pulsa, asinsspiediena un temperatūras kontroli. 1 stundu pirms MYLOTARG devas ievadīšanas ieteicama premedikācija, lietojot kortikosteroīdus, antihistamīna līdzekļus un acetaminofēnu (vai paracetamolu) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas smagas reakcijas pazīmes, īpaši aizdusa, bronhospazmas vai klīniski nozīmīga hipotensija, infūzija nekavējoties jāpārtrauc. Pacienti jāuzrauga, līdz pazīmes un simptomi ir pilnībā izzuduši. Ārstēšanu īpaši ieteicams pārtraukt pacientiem, kuriem attīstās anafilakses pazīmes vai simptomi, tajā skaitā smagi elpošanas traucējumu simptomi vai klīniski nozīmīga hipotensija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Mielosupresija

Klīniskajos pētījumos tika ziņots par neitropēniju, trombocitopēniju, anēmiju, leikopēniju, febrilu neitropēniju, limfopēniju un pancitopēniju, kas dažos gadījumos bija dzīvībai bīstama vai letāla (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar neitropēniju un trombocitopēniju saistītās komplikācijas var ietvert attiecīgi infekcijas un asiņošanas/hemorāģiskas reakcijas. Ir ziņots par infekcijas un asiņošanas/hemorāģisku reakciju gadījumiem, no kuriem daži bija dzīvībai bīstami vai letāli.

Pirms katras MYLOTARG devas ievadīšanas jānosaka pilna asins aina. Ārstēšanas laikā pacienti jānovēro, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, asiņošana/hemorāģija vai citas mielosupresijas reakcijas. Ārstēšanas laikā un pēc tās ir indicēta regulāra klīniskā un laboratorijas rādītāju uzraudzības pārbaude.

Smagas infekcijas, asiņošanas/hemorāģijas vai citas mielosupresijas pazīmju, tajā skaitā smagas neitropēnijas vai ilgstošas trombocitopēnijas ārstēšanas dēļ pacientiem var būt nepieciešams aizkavēt devas ievadīšanu vai pilnībā pārtraukt MYLOTARG lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Audzēja sabrukšanas sindroms (ASS)

Klīniskajos pētījumos ir saņemti ziņojumi par ASS (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par letāliem ASS gadījumiem, kuru komplikācija bija akūta nieru mazspēja. Lai mazinātu ASS izraisīšanas risku, pacientiem ar hiperleikocitozes AML pirms MYLOTARG ievadīšanas jāapsver leikocītu skaita samazināšana līdz mazāk par 30 000/mm<sup>3</sup>, lietojot hidroksiurīnvielu vai veicot leikoferēzi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai tiem nerodas ASS pazīmes un simptomi, un jāārstē saskaņā ar standarta medicīnisko praksi. Jāveic attiecīgi pasākumi, lai palīdzētu novērst ar audzēja sabrukšanu saistītas hiperurikēmijas attīstību, piemēram, hidratācija, antihiperurikēmijas (piemēram, allopurinola) vai citu līdzekļu hiperurikēmijas ārstēšanai (piemēram, rasburikāzes) ievadīšana.

## AML ar nevēlamu citoģenētisku risku

MYLOTARG efektivitāte ir pierādīta, ārstējot AML pacientus ar labvēlīgu un vidēju citoģenētisko risku, pacientiem ar nelabvēlīgu citoģenētiskā risku iedarbības apmērs ir neskaidrs (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem pirmreizēji diagnosticētu *de novo* AML ārstē ar MYLOTARG kombinācijā ar daunorubicīnu un citarabīnu, pēc citoģenētisko testu rezultātu saņemšanas jāizvērtē, vai konkrētajam pacientam potenciālais ieguvums no MYLOTARG terapijas turpināšanas pārsniedz riskus (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## Kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā vai šādu sieviešu partneriem jāiesaka izmantot 2 efektīvas kontracepcijas metodes MYLOTARG terapijas laikā vismaz 7 mēnešus (sievietēm) vai 4 mēnešus (vīriešiem) pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

## Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles var tikt turpmāk sagatavotas ievadīšanai ar nātriju saturošiem šķīdumiem (skatīt 4.2. un 6.6. apakšpunktu), un tas ir jāņem vērā, nosakot no visiem avotiem iegūto kopējo nātrija daudzumu, kas tiks ievadīts pacientam.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

MYLOTARG zāļu mijiedarbības klīniskie pētījumi nav veikti. Pieejamos datus, kas iegūti *in vitro* pētījumos, skatīt 5.2. apakšpunktā.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības MYLOTARG lietošanas laikā.

Sievietēm reproduktīvā vecumā vai šādu sieviešu partneriem jāiesaka izmantot 2 efektīvas kontracepcijas metodes MYLOTARG terapijas laikā un vismaz 7 mēnešus (sievietēm) vai 4 mēnešus (vīriešiem) pēc pēdējās devas lietošanas.

##### Grūtniecība

Dati par gemtuzumaba ozogamicīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

MYLOTARG nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien iespējama ieguvums mātei neatsver iespējamo risku auglim. Grūtnieces vai pacientes, kurām iestājas grūtniecība gemtuzumaba ozogamicīna lietošanas laikā, vai ārstētie vīrieši, kuru partneres ir grūtnieces, ir jāinformē par iespējamo risku auglim.

##### Barošana ar krūti

Dati par gemtuzumaba ozogamicīna vai tā metabolītu klātbūtni cilvēka pienā, ietekmi uz bērnu, kas barots ar krūti, vai ietekmi uz piena veidošanos nav pieejami. Tā kā ar krūti barotiem bērniem var rasties zāļu nevēlamās blakusparādības, sievietes MYLOTARG lietošanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas saņemšanas nedrīkst barot bērnu ar krūti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

##### Fertilitāte

Dati par pacientu fertilitāti nav pieejami. Neklīniskos pētījumos iegūtie dati liecina, ka gemtuzumaba ozogamicīna terapija var negatīvi ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Gan vīriešiem, gan sievietēm pirms ārstēšanas ir jāapmeklē konsultācijas par fertilitātes saglabāšanu.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

MYLOTARG mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka, ārstējoties ar MYLOTARG, viņiem var rasties nogurums, reibonis un galvassāpes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Vispārējais MYLOTARG drošuma profils pamatojas uz datiem pacientiem ar akūtu mieloleikozi kombinētās terapijas pētījumā ALFA-0701, monoterapijas pētījumos un pēcreģistrācijas periodā. Kombinētās terapijas pētījumā drošuma dati, kas ietvēra atsevišķas tādas ar ārstēšanu saistītas nevēlamās blakusparādības (*treatment emergent adverse events* – TEAE), par kurām uzskatīja, ka tās vislabāk palīdz izprast MYLOTARG drošuma profilu, un tie ietvēra visu pakāpju asiņošanas, visu pakāpju VOS gadījumus un smagas infekcijas. Visas šīs TEAE tika definētas kā zāļu izraisītas nevēlamās blakusparādības. Šī ierobežotā datu apkopojuma dēļ kombinētās terapijas pētījuma laboratoriskie dati ir sniegti 5. tabulā. Zāļu nevēlamo blakusparādību vispusīga raksturojuma nodrošināšanai informācija par zāļu izraisītām nevēlamām blakusparādībām monoterapijas pētījumos, izmantojot nefrakcionēto shēmu (pētījumi 201/202/203), un pēcreģistrācijas periodā ir sniegta 6. tabulā, bet monoterapijas pētījumā B1761031, izmantojot frakcionēto shēmu, ir sniegta sadaļā tālāk tekstā.



Kombinētās terapijas pētījumā ALFA-0701 klīniski nozīmīgas nopietnas zāļu nevēlamās blakusparādības bija hepatotoksicitāte, tajā skaitā VOS/SOS (3,8%), asiņošana (9,9%), smaga infekcija (41,2%) un audzēja sabrukšanas sindroms (1,5%). Monoterapijas pētījumos (pētījumi 201/202/203) klīniski nozīmīgas nopietnas zāļu nevēlamās blakusparādības bija arī ar infūziju saistītas reakcijas (2,5%), trombocitopēnija (21,7%) un neitropēnija (34,3%). Monoterapijas pētījumā B1761031 klīniski nozīmīgas nopietnas zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības bija infekcija (30,0%), febrila neitropēnija (22,0%), drudzis (6,0%), asiņošana (4,0%), trombocitopēnija (4,0%), anēmija (2,0%) un tahikardija (2,0%).

Kombinētās terapijas pētījumā visbiežāk sastopamās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības (> 30%) bija asiņošana un infekcija. Monoterapijas pētījumos (pētījumi 201/202/203) visbiežāk novērotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības (> 30%) bija drudzis, slikta dūša, infekcija, drebuļi, asiņošana, vemšana, trombocitopēnija, nogurums, galvassāpes, stomatīts, caureja, sāpes vēderā un neitropēnija. Monoterapijas pētījumā B1761031 visbiežāk novērotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības (> 30%) bija infekcija (50,0%), febrila neitropēnija (40,0%) un asiņošana (32,0%).

Visbiežāk ( $\geq 1\%$ ) novērotās zāļu nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pilnībā pārtraukta kombinētās terapijas pētījumā, bija trombocitopēnija, VOS, asiņošana un infekcija. Visbiežāk ( $\geq 1\%$ ) novērotās zāļu nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pilnībā pārtraukta monoterapijas pētījumos (pētījumi 201/202/203), bija infekcija, asiņošana, vairāku orgānu mazspēja un VOS. Zāļu nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pilnībā pārtraukta monoterapijas pētījumā B1761031, bija infekcija un drudzis.

#### Zāļu nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Zāļu nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to smaguma samazināšanās secībā.

**5. tabula. Atsevišķas\*\* zāļu nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma MYLOTARG kombinētās terapijas pētījumā (ALFA-0701)**

Orgānu sistēmu klasifikācija <i>Sastopamības biežums</i> Ieteicamais termins	MYLOTARG + daunorubicīns + citarabīns (N=131)		daunorubicīns + citarabīns (N=137)	
	Visas pakāpes %	3./4. pakāpe %	Visas pakāpes %	3./4. pakāpe %
	<b>Infekcijas un infestācijas</b> <i>Ļoti bieži</i>			
Infekcija <sup>a</sup>	77,9	76,3	77,4	74,4
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b> <i>Ļoti bieži</i>				
Hemorāģija <sup>b</sup>	90,1	20,6	78,1	8,8
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b> <i>Bieži</i>				
Aknu vēnu oklūzijas slimība <sup>c</sup>	4,6	2,3	1,5	1,5
<b>Izmeklējumi ***</b> <i>Ļoti bieži</i>				
Pazemināts hemoglobīna līmenis	100	86,2	100	89,7
Samazināts trombocītu skaits	100	100	100	100
Samazināts leukocītu skaits	100	100	99,3	99,3
Samazināts (absolūtais) limfocītu skaits	98,5	90,7	97,8	89,6
Samazināts neitrofilo leukocītu skaits	97,7	96,1	98,5	97,0
Hiperglikēmija	92,0	19,2	91,1	17,8
Paaugstināts aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis	89,2	14,0	73,9	9,0
Pagarināts protrombīna laiks	84,8	3,3	89,1	0
Pagarināts aktivētais parciālā tromboplastīna laiks	80,0	6,4	57,5	5,5
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis	79,7	13,3	68,9	5,3
Paaugstināts alanīnaminotransferāze (ALAT) līmenis	78,3	10,9	81,3	15,7
Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	51,6	7,1	50,8	3,8
Hiperurikēmija	32,5	2,6	28,5	0

Saīsinājumi: N=pacientu skaits; IT=ieteicamais termins.

\*Tajā skaitā letāli gadījumi.

\*\*Šajā pirmreizēji diagnosticētas AML pētījumā tika apkopoti tikai atsevišķi drošuma dati.

\*\*\*Biežums pamatojas uz laboratoriskajiem rādītājiem (smaguma pakāpe noteikta saskaņā ar Nacionālā Vēža institūta vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (NCI CTCAE) versija 4.03).

<sup>a</sup> Infekcija ietver sepsi un bakterēmiju (53,4%), sēnīšu infekciju (15,3%), apakšējo elpceļu infekciju (5,3%), bakteriālu infekciju (9,2%), kuņģa-zarnu trakta infekciju (8,4%), ādas infekciju (2,3%) un citas infekcijas (28,4%).

<sup>b</sup> Asiņošana ietver centrālās nervu sistēmas asiņošanu (3,1%), kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošanu (33,6%), kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas asiņošanu (17,6%), subkutānu asiņošanu (60,3%), cita veida asiņošanu (64,9%) un deguna asiņošanu (62,6%).

<sup>c</sup> Aknu vēnu oklūzijas slimība ietver šādus ziņotos IT: vēnu oklūzijas slimība un aknu vēnu oklūzijas slimība\*.

6. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma MYLOTARG monoterapijas\*\*\* pētījumos un pēcreģistrācijas periodā

Orgānu sistēmu klasifikācija <i>Sastopamības biežums</i> Ieteiktais termins	Visas pakāpes %	3./4. pakāpe %
<b>Infekcijas un infestācijas</b>		
<i>Ļoti bieži</i>		
Infekcija <sup>a</sup>	68,2	32,8
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>		
<i>Ļoti bieži</i>		
Febrila neitropēnija	19,1	11,6
Trombocitopēnija <sup>b</sup>	48,4	48,0
Neitropēnija <sup>c</sup>	30,3	29,2
Anēmija <sup>d</sup>	27,1	24,2
Leikopēnija <sup>e</sup>	26,7	26,7
<i>Bieži</i>		
Pancitopēnija <sup>f</sup>	5,0	4,3
Limfopēnija <sup>g</sup>	3,6	3,2
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>		
<i>Bieži</i>		
Ar infūziju saistītas reakcijas <sup>h</sup>	7,6	3,6
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>		
<i>Ļoti bieži</i>		
Hiperglikēmija <sup>i</sup>	11,2	6,9
Samazināta ēstgriba	27,1	6,1
<i>Bieži</i>		
Audzēja sabrukšanas sindroms <sup>**</sup>	2,5	1,8
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>		
<i>Ļoti bieži</i>		
Galvassāpes	38,3	12,3
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>		
<i>Ļoti bieži</i>		
Tahikardija <sup>j</sup>	13,0	4,3
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>		
<i>Ļoti bieži</i>		
Asināšana <sup>*k</sup>	67,1	23,8
Hipotensija <sup>l</sup>	20,2	14,8
Hipertensija <sup>m</sup>	17,3	10,5
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>		
<i>Ļoti bieži</i>		
Aizdusa <sup>n</sup>	27,4	12,6
<i>Biežums nav zināms</i>		
Intersticiāla pneimonija <sup>*</sup>		
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>		
<i>Ļoti bieži</i>		
Vemšana	60,6	33,6
Caureja	33,9	14,8
Sāpes vēderā <sup>o</sup>	33,2	7,2
Slikta dūša	71,1	39,3
Stomatīts <sup>p</sup>	36,1	12,3
Aizcietējums	25,3	5,0
<i>Bieži</i>		
Ascīts	2,9	0,4
Dispepsija	8,7	1,1
Ezofagīts	1,8	0,7
<i>Biežums nav zināms</i>		
Neitropēniskais kolīts <sup>*</sup>		

Orgānu sistēmu klasifikācija <i>Sastopamības biežums</i> Ieteiktais termins	Visas pakāpes %	3./4. pakāpe %
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>		
<i>Ļoti bieži</i>		
Paaugstināts transamināžu līmenis <sup>q</sup>	24,5	18,8
Hiperbilirubinēmija <sup>f</sup>	13,0	10,5
<i>Bieži</i>		
Aknu vēnu oklūzijas slimība <sup>*s</sup>	2,9	1,1
Hepatomegālija	2,5	0,7
Dzelte	2,2	1,1
Aknu darbības izmaiņas <sup>t</sup>	2,5	1,4
Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	1,8	0,7
<i>Retāk</i>		
Aknu mazspēja <sup>*#</sup>	0,4	0,4
Bada-Kiari ( <i>Budd-Chiari</i> ) sindroms <sup>#</sup>	0,4	0,4
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>		
<i>Ļoti bieži</i>		
Izsitumi <sup>u</sup>	19,9	5,8
<i>Bieži</i>		
Eritēma <sup>v</sup>	9,4	2,2
Nieze	5,4	0,4
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>		
<i>Biežums nav zināms</i>		
Hemorāģisks cistīts <sup>*</sup>		
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>		
<i>Ļoti bieži</i>		
Drudzis <sup>w</sup>	82,7	52,3
Tūska <sup>x</sup>	21,3	3,2
Nogurums <sup>y</sup>	41,2	11,2
Drebuļi	67,9	17,3
<i>Bieži</i>		
Vairāku orgānu mazspēja <sup>*</sup>	2,2	0,7
<b>Izmeklējumi</b>		
<i>Ļoti bieži</i>		
Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	16,6	7,2
<i>Bieži</i>		
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	8,7	6,1

\*Tajā skaitā letāli gadījumi.

\*\*Tajā skaitā letālas zāļu nevēlamās blakusparādības pēcreģistrācijas periodā.

\*\*\*MYLOTARG lietošana AML recidīva ārstēšanai (9 mg/m<sup>2</sup>) (pētījumi 201/202/203).

#Atsevišķi gadījumi.

Saīsinājums: IT = ieteicamais termins.

<sup>a</sup> Infekcija ietver sepsi un bakterēmiju (25,6%), sēnīšu infekciju (10,5%), apakšējo elpceļu infekciju (13,0%), augšējo elpceļu infekciju (4,3%), bakteriālu infekciju (3,6%), vīrusu infekciju (24,2%), kuņģa-zarnu trakta infekciju (3,3%), ādas infekciju (7,9%) un citas infekcijas (19,5%). Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots (biežuma kategorija nav zināma) par sēnīšu izraisītu plaušu infekciju, tajā skaitā plaušu mikozi un *Pneumocystis jirovecii* pneimoniju<sup>\*</sup>, kā arī bakteriālām infekcijām, tajā skaitā *Stenotrophomonas* infekciju.

<sup>b</sup> Trombocitopēnija ietver šādus ziņotos IT: samazināts trombocītu skaits un trombocitopēnija<sup>\*</sup>.

<sup>c</sup> Neitropēnija ietver šādus ziņotos IT: neitropēnija, granulocitopēnija un samazināts neitrofilo leikocītu skaits.

<sup>e</sup> Anēmija ietver šādus ziņotos IT: anēmija un pazemināts hemoglobīna līmenis.

<sup>d</sup> Leikopēnija ietver šādus ziņotos IT: leikopēnija un samazināts leikocītu skaits.

<sup>f</sup> Pancitopēnija ietver šādus ziņotos IT: pancitopēnija un kaulu smadzeņu darbības nomākums.

<sup>g</sup> Limfopēnija ietver šādus ziņotos IT: limfopēnija un samazināts limfocītu skaits.

<sup>h</sup> Ar infūziju saistīta reakcija ietver šādus ziņotos IT: ar infūziju saistīta reakcija, nātrene, paaugstināta jutība, bronhospazmas, zāļu izraisīta paaugstināta jutība un nātrene injekcijas vietā<sup>#</sup>.

<sup>i</sup> Hiperglikēmija ietver šādus ziņotos IT: hiperglikēmija un paaugstināts glikozes līmenis asinīs<sup>#</sup>.

<sup>j</sup> Tahikardija ietver šādus ziņotos IT: tahikardija, sinusa tahikardija, paātrināta sirds darbība<sup>#</sup> un supraventrikulārā tahikardija<sup>#</sup>.

- <sup>k</sup> Asiņošana ietver centrālās nervu sistēmas asiņošanu (5,1%), kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošanu (21,3%), kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas asiņošanu (15,2%), subkutānu asiņošanu (28,5%), cita veida asiņošanu (32,9%) un deguna asiņošanu (28,5%).
- <sup>l</sup> Hipotensija ietver šādus ziņotos IT: hipotensija un pazemināts asinsspiediens.
- <sup>m</sup> Hipertensija ietver šādus ziņotos IT: hipertensija un paaugstināts asinsspiediens.
- <sup>n</sup> Aizdusa ietver šādus ziņotos IT: aizdusa un aizdusa pie fiziskas slodzes.
- <sup>o</sup> Sāpes vēderā ietver šādus ziņotos IT: sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā, diskomforts vēderā un vēdera jutīgums.
- <sup>p</sup> Stomatīts ietver šādus ziņotos IT: gļotādas iekaisums, orofaringeālas sāpes, stomatīts, čūlas mutes dobumā, sāpes mutes dobumā, čūlu veidošanās mutes dobuma gļotādā, aftozs stomatīts, čūlu veidošanās uz mēles, glosodīnija, mutes dobuma gļotādas eritēma, glosīts<sup>#</sup> un orofaringeālu čūlu veidošanās<sup>#</sup>.
- <sup>q</sup> Paaugstināts transamināžu līmenis ietver šādus ziņotos IT: paaugstināts transamināžu līmenis, hepatocelulārs bojājums, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis un paaugstināts aknu enzīmu līmenis.
- <sup>r</sup> Hiperbilirubinēmija ietver šādus ziņotos IT: paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs un hiperbilirubinēmija.
- <sup>s</sup> Aknu vēnu oklūzijas slimība ietver šādus ziņotos IT: vēnu oklūzijas slimība un aknu vēnu oklūzijas slimība<sup>#</sup>.
- <sup>t</sup> Aknu darbības izmaiņas ietver šādus ziņotos IT: izmainīti aknu funkcionālo testu rezultāti un aknu darbības izmaiņas.
- <sup>u</sup> Izsitumi ietver šādus ziņotos IT: izsitumi, dermatīts<sup>#</sup>, alerģisks dermatīts<sup>#</sup>, bullozs dermatīts, kontaktdermatīts, eksfoliatīvs dermatīts<sup>#</sup>, zāļu izraisīti izsitumi, alerģiska nieze<sup>#</sup> un eritematozi izsitumi<sup>#</sup>, makulozi izsitumi<sup>#</sup>, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi, niezoši izsitumi, vezikulāri izsitumi<sup>#</sup>.
- <sup>p</sup> Eritēma ietver šādus ziņotos IT: eritēma katetra ievadīšanas vietā, eritēma un eritēma infūzijas vietā<sup>#</sup>.
- <sup>w</sup> Drudzis ietver šādus ziņotos IT: drudzis, paaugstināta ķermeņa temperatūra un hipertermija.
- <sup>x</sup> Tūska ietver šādus ziņotos IT: tūska, sejas tūska, perifēra tūska, sejas pietūkums, ģeneralizēta tūska un periorbitāla tūska.
- <sup>y</sup> Nogurums ietver šādus ziņotos IT: nogurums, astēnija, letarģija un vājums.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Hepatotoksicitāte, tajā skaitā aknu VOS/SOS*

Kombinētās terapijas pētījumā tika apkopoti dati par VOS un aknu laboratorisko rādītāju novirzēm. Hepatotoksicitātes nevēlamo blakusparādību papildu raksturojums ir sniegts no monoterapijas pētījumiem.

Kombinētās terapijas pētījumā (N=131) par VOS tika ziņots 6 (4,6%) pacientiem ārstēšanas laikā vai pēc tās, un 2 (1,5%) no šīm blakusparādībām bija ar letālu iznākumu (skatīt 5. tabulu). Piecas (3,8%) no šīm VOS blakusparādībām radās 28 dienu laikā pēc jebkuras gemtuzumaba ozogamicīna devas lietošanas. Viens VOS gadījums radās vairāk nekā 28 dienas pēc gemtuzumaba ozogamicīna pēdējās devas lietošanas; 1 no šiem gadījumiem radās dažas dienas pēc ACŠT sagatavojošās shēmas uzsākšanas. Laika mediāna no pēdējās gemtuzumaba ozogamicīna devas lietošanas līdz VOS sākumam bija 9 dienas (diapazons: 2–298 dienas). Par VOS ziņoja arī 2 pacientiem, kuri kombinētās terapijas pētījuma kontroles grupā MYLOTARG saņēma novērošanas perioda terapijas veidā pēc AML recidīva, kad tika pabeigta ķīmijterapija. Abiem šiem pacientiem VOS radās vairāk nekā 28 dienas pēc gemtuzumaba ozogamicīna pēdējās devas ievadīšanas. Vienam no šiem pacientiem VOS radās 25 dienas pēc turpmākās ACŠT.

Monoterapijas pētījumā B1761031 netika ziņots ne par vienu VOS gadījumu nevienam pacientam. Tomēr 1 (2,0%) pacientam bija letāls kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms ar simptomiem, kas atbilst VOS (ascīts un hiperbilirubinēmija). 3. pakāpes hepatotoksicitātes gadījumos bija paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis (4,0%), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (2,0%), paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis (2,0%), hipoalbuminēmija (2,0%) un paaugstināts transamināžu līmenis (2,0%). Nevienam pacientam nebija 4. pakāpes vai 5. pakāpes hepatotoksicitāte.

Pamatojoties uz potenciālo riska faktoru analīzi, pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma nefrakcionētu MYLOTARG monoterapijas veidā, un pacientiem, kuri saņēma ACŠT pirms gemtuzumaba ozogamicīna ievadīšanas, 2,6 reizes biežāk (95% ticamības intervāls [TI]: 1,448; 4,769) var attīstīties VOS, salīdzinot ar pacientiem, kam ACŠT nav veikta pirms terapijas ar gemtuzumaba ozogamicīnu; pacientiem, kuri saņēma ACŠT pēc terapijas ar gemtuzumaba ozogamicīnu, 2,9 reizes biežāk (95% TI: 1,502; 5,636) var attīstīties VOS, salīdzinot ar pacientiem, kam ACŠT nav veikta pēc terapijas ar gemtuzumaba ozogamicīnu; un pacientiem, kuriem sākuma stāvoklī bija vidēji smagi/smagi aknu darbības traucējumi, 8,7 reizes biežāk (95% TI: 1,879; 39,862) var attīstīties VOS, salīdzinot ar pacientiem bez vidēji smagiem/smagiem aknu darbības traucējumiem sākuma stāvoklī.

Pacienti jānovēro, vai viņiem nerodas hepatotoksicitātes pazīmes, kā ieteikts 4.4. apakšpunktā. Aknu toksicitātes pazīmju vai simptomu ārstēšanai var būt nepieciešams uz laiku vai pilnībā pārtraukt MYLOTARG lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Mielosupresija*

Kombinētās terapijas pētījumā pacientiem ar iepriekš neārstētu, *de novo* AML, kuri tika ārstēti ar frakcionētām gemtuzumaba ozogamicīna devām kombinācijā ar ķīmijterapiju, 3./4. pakāpes leukocītu, neitrofilo leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās tika novērota attiecīgi 131 (100%), 124 (96,1%) un 131 (100%) pacientam.

Indukcijas fāzē 109 (83,2%) un 99 (75,6%) pacientiem tika novērota trombocītu skaita atjaunošanās attiecīgi līdz 50 000/mm<sup>3</sup> un 100 000/mm<sup>3</sup>. Trombocītu skaita atjaunošanās līdz 50 000/mm<sup>3</sup> un 100 000/mm<sup>3</sup> laika mediāna bija attiecīgi 34 un 35 dienas. Konsolidācijas 1. fāzē 92 (94,8%) un 71 (73,2%) pacientam tika novērota trombocītu skaita atjaunošanās attiecīgi līdz 50 000/mm<sup>3</sup> un 100 000/mm<sup>3</sup>. Trombocītu skaita atjaunošanās līdz 50 000/mm<sup>3</sup> un 100 000/mm<sup>3</sup> laika mediāna bija attiecīgi 32 un 35 dienas. Konsolidācijas 2. fāzē 80 (97,6%) un 70 (85,4%) pacientiem tika novērota trombocītu skaita atjaunošanās attiecīgi līdz 50 000/mm<sup>3</sup> un 100 000/mm<sup>3</sup>. Trombocītu skaita atjaunošanās līdz 50 000/mm<sup>3</sup> un 100 000/mm<sup>3</sup> laika mediāna bija attiecīgi 36,5 un 43 dienas.

No pacientiem ar atbildes reakciju uz terapiju (CR un nepilnīga trombocītu skaita atjaunošanās [CRp]) 22 (20,4%) pacientiem trombocitopēnija ar trombocītu skaitu < 50 000/mm<sup>3</sup> saglabājās 45 dienas pēc terapijas sākšanas. To pacientu skaits, kuriem trombocitopēnija saglabājās, bija līdzīgs visos terapijasursos (8 [7,4%] pacienti indukcijas fāzē, 8 [8,5%] pacienti konsolidācijas 1. fāzē un 10 [13,2%] pacienti konsolidācijas 2. fāzē).

Indukcijas fāzē 121 (92,4%) un 118 (90,1%) pacientiem tika dokumentēta neitrofilo leukocītu skaita atjaunošanās līdz ANS 500/mm<sup>3</sup> un 1000/mm<sup>3</sup>. Neitrofilo leukocītu skaita atjaunošanās līdz ANS 500/mm<sup>3</sup> un 1000/mm<sup>3</sup>, laika mediāna bija 25 dienas. Konsolidācijas 1. fāzē 94 (96,9%) pacientiem novēroja neitrofilo leukocītu atjaunošanos līdz 500/mm<sup>3</sup> un 91 (94%) pacientam – līdz 1000/mm<sup>3</sup>. Neitrofilo leukocītu skaita atjaunošanās līdz ANS 500/mm<sup>3</sup> un 1000/mm<sup>3</sup>, laika mediāna bija attiecīgi 21 un 25 dienas. Konsolidācijas 2. fāzē 80 (97,6%) pacientiem novēroja neitrofilo leukocītu atjaunošanos līdz 500/mm<sup>3</sup> un 79 (96,3%) pacientiem – līdz 1000/mm<sup>3</sup>. Neitrofilo leukocītu skaita atjaunošanās līdz ANS 500/mm<sup>3</sup> un 1000/mm<sup>3</sup>, laika mediāna bija attiecīgi 22 un 27 dienas.

Kombinētās terapijas pētījumā pacientiem ar *de novo* AML, kuri tika ārstēti ar frakcionētām gemtuzumaba ozogamicīna devām kombinācijā ar ķīmijterapiju (N=131), 102 (77,9%) pacientiem radās jebkāda cēloņa izraisītas infekcijas (≥ 3. pakāpes). Ar ārstēšanu saistītā nāve, ko izraisīja septiskais šoks, tika ziņota 1 (0,8%) pacientam. Smaga infekcija ar letālu iznākumu tika ziņota 2 (1,53%) pacientiem MYLOTARG grupā un 4 (2,92%) pacientiem kontrolgrupā.

Kombinētās terapijas pētījumā (N=131) par visu pakāpju un 3./4. pakāpes asiņošanas/hemorāģijas reakcijām tika ziņots attiecīgi 118 (90,1%) un 27 (20,6%) pacientiem. Visbiežāk novērotās 3. pakāpes asiņošanas/hemorāģijas reakcijas bija vemšana ar asinīm (3,1%), asiņu atkrēpošana (3,1%) un hematūrija (2,3%). Par 4. pakāpes asiņošanas/hemorāģijas reakcijām tika ziņots 4 (3,1%) pacientiem (kuņģa-zarnu trakta asiņošana, asiņošana un plaušu alveolāra asiņošana [2 pacienti]). Par letālām asiņošanas/hemorāģijas reakcijām ziņoja 3 (2,3%) pacientiem (smadzeņu hematoma, intrakraniāla hematoma un subdurāla hematoma).

Monoterapijas pētījumā B1761031 (N=50) par 3./4. pakāpes infekcijām tika ziņots 10 pacientiem (20%). Visbiežākās (≥ 5,0%) ziņotās 3./4. pakāpes infekcijas bija sepse un pneimonija – katra 3 pacientiem (6,0%). Sešiem (6) pacientiem (12,0%) bija 5. pakāpes infekcija (sepse 4 pacientiem [8,0%], atipiska pneimonija un COVID-19 pneimonija – katra 1 pacientam [2,0%]). Visu pakāpju asiņošanas/hemorāģijas gadījumi ziņoti 16 pacientiem (32,0%). 3./4. pakāpes hemorāģijas gadījumi atstīstījās 2 pacientiem (4,0%) (3. pakāpes kuņģa asiņošana un 4. pakāpes traumatiska intrakraniāla asiņošana – katra 1 pacientam). Par letālas asiņošanas/hemorāģijas gadījumiem netika ziņots.

Smagas infekcijas, asiņošanas/hemorāģijas vai citas mielosupresijas reakcijas, tajā skaitā smagas neitropēnijas vai ilgstošas trombocitopēnijas, ārstēšanai var būt nepieciešams aizkavēt devas lietošanu vai pilnībā pārtraukt MYLOTARG lietošanu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### *Imūngenitāte*

Tāpat kā visu terapeitisko proteīnu gadījumā pastāv imūngenitātes risks.

Monoterapijas pētījumā B1761031 50 pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru CD33 pozitīvu AML novērtēja antivielas pret zālēm (*anti-drug antibody* – ADA) pret MYLOTARG, izmantojot elektroķīmiskās luminiscences (*electrochemiluminescence* – ECL) metodi. Pacientiem, kuru ADA paraugi testā bija pozitīvi, tika izstrādāts šūnas saturošs tests, lai noteiktu neitralizējošās antivielas (*neutralizing antibody* – Nab) pret MYLOTARG.

ADA un NAb sastopamība bija attiecīgi 6 (12,0%) un 1 (2,0%). ADA klātbūtne ne statistiski nozīmīgi, ne klīniski nozīmīgi neietekmēja kopējās hP67.6 antivielas vai konjugētā kaliheamicīna farmakokinētiku. Nevienam no pacientiem neattīstījās anafilakse, paaugstināta jutība vai citas ar ADA saistītas klīniskas sekas. Nebija pierādījumu, ka ADA klātbūtne būtu tieši saistīta ar iespējamām drošuma problēmām.

ADA noteikšana ir lielā mērā atkarīga no analīzes jutīguma un specifiskuma. Antivielu analīzes pozitīvā rezultāta sastopamību var ietekmēt vairāki faktori, tajā skaitā analīzes metodoloģija, cirkulējošā gemtuzumaba ozogamicīna koncentrācija, paraugu apstrāde, paraugu ņemšanas laiks, vienlaicīgi saņemtās terapijas un pamatslimība. Šo iemeslu dēļ antivielu pret gemtuzumaba ozogamicīnu un pret citiem līdzekļiem sastopamības salīdzināšana var būt maldinoša.

### Pediātriskā populācija

#### *Iepriekš neārstēta AML*

MYLOTARG drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 15 gadu vecumam ar iepriekš neārstētu AML nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pabeigtā randomizētā pediātriskā 3. fāzes pētījumā AAML0531 (skatīt 5.1. apakšpunktu) par gemtuzumaba ozogamicīna lietošanu kombinācijā ar intensīvu pirmās izvēles terapiju 1063 pirmreizēji diagnosticētiem bērniem (93,7% pacientu vecumā < 18 gadiem) un jauniem pieaugušajiem (6,3% pacientu) vecumā no 0 līdz 29 gadiem ar pirmreizēji diagnosticētu, *de novo* AML drošuma profils bija līdzīgs tam, kas tika novērots citos pētījumos par gemtuzumaba ozogamicīna lietošanu kombinācijā ar intensīvu ķīmijterapiju pieaugušiem pacientiem ar *de novo* AML. Tomēr gemtuzumaba ozogamicīna optimālā deva pediātriskiem pacientiem netika noteikta, jo pētījuma AAML0531 otrajā intensifikācijas periodā pēc otrās gemtuzumaba ozogamicīna devas lielākajai daļai pacientu gemtuzumaba ozogamicīna lietošanas grupā tika konstatēts pagarināts neitrofilo leukocītu skaita atjaunošanās laiks (> 59 dienas), salīdzinot ar salīdzinājuma zāļu grupu (21,0% un 11,5%), un remisijas laikā nomira vairāk pacientu (5,5% un 2,8%).

#### *Recidivējoša vai refraktāra AML*

MYLOTARG drošums un efektivitāte pediātriskiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru AML nav pierādīta (skatīt 4.1. un 4.2. apakšpunktu).

Sistemātiskā literatūras apskatā par pētījumiem, kuros izvērtēts MYLOTARG pediātriskajiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu), ar drošumu saistītie rezultāti ir parādīti 7. tabulā.

**7. tabula. Ar drošumu saistītie rezultāti, kas iegūti sistemātiskā literatūras apskatā par pediatriem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru AML, kuri lietoja MYLOTARG**

	Monoterapija						Kombinētā terapija <sup>a</sup>					
	Frakcionēts <sup>b</sup> MYLOTARG			Nefrakcionēts <sup>b</sup> MYLOTARG			Frakcionēts <sup>b</sup> MYLOTARG			Nefrakcionēts <sup>b</sup> MYLOTARG		
	Pētījumu skaits	N katrā pētījumā (diapazons)	Biežums <sup>c</sup> (%)	Pētījumu skaits	N katrā pētījumā (diapazons)	Biežums (%)	Pētījumu skaits	N katrā pētījumā (diapazons)	Biežums (%)	Pētījumu skaits	N katrā pētījumā (diapazons)	Biežums (%)
VOS	1	6	0	10	5; 30	6,8	2	3; 17	0	5	5; 84	4,4
VOS pēc HSCT	Nav ziņots			5	4; 14	19,1	2	3; 8	0	2	12; 28	14,7
Nāve <sup>d</sup>	1	6	0	4	6; 29	10,8	Nav ziņots			3	5; 45	6,5
Infekcija	5 pētījumi; N katrā pētījumā (diapazons) 12–30; 28,4%						4 pētījumi; N katrā pētījumā (diapazons) 12–84; 42,2%					
Mielosupresija <sup>e</sup>	Gandrīz visiem pacientiem (>90%) apkopotajos pētījumos bija mielosupresija											

a: Kad MYLOTARG tika lietots kombinētajā terapijā, 8 no 9 pētījumiem kombinētajā terapijā bija iekļauts citarabīns.  
b: Frakcionētā deva nozīmē MYLOTARG devu 3 mg/m<sup>2</sup> 1., 4. un 7. dienā. Nefrakcionētā deva nozīmē MYLOTARG (kopējā deva bija robežās 1,8 mg/m<sup>2</sup> – 9 mg/m<sup>2</sup>) 2 reizes cikla laikā ar vismaz 14 dienu starplaiku.  
c: Biežums pētījumos tika noteikts, izmantojot inversās dispersijas svēršanu fiksētiem efektiem. Proporcijas tika pārveidotas, izmantojot *Freeman-Tukey* dubulto arkusina pārveidošanu pirms pētījumu apvienošanas, un novērtētais apvienotais biežums tika pārveidots atpakaļ, izmantojot pētījumu izlases apjoma harmonisko vidējo vērtību.  
d: 30 dienu laikā kopš pēdējās MYLOTARG devas.  
e: Kad analizēts, mediānā atjaunošanās (definēta kā 20 x 10<sup>9</sup>/l vai 50 x 10<sup>9</sup>/l trombocītiem un 0,5 x 10<sup>9</sup>/L neitrofilēm leukocītiem) bija robežās 42–48 dienas trombocītiem un 30–37 dienas neitrofilēm leukocītiem.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Klīniskajā pieredzē nav ziņots par MYLOTARG pārdozēšanas gadījumiem. Pieaugušajiem nav pārbaudītas atsevišķas devas, kas lielākas par 9 mg/m<sup>2</sup>. MYLOTARG pārdozēšanas gadījumā ārstēšanai jāietver vispārēji atbalstoši pasākumi.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, citas monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATĶ kods: L01FX02.

#### Darbības mehānisms

Gemtuzumaba ozogamicīns ir pret CD33 vērsts ADC. Gemtuzumabs ir humanizēta imūnglobulīna G klases 4. apakštipa (IgG4) antiViela, kas specifiski atpazīst cilvēka CD33. Antivielu daļa specifiski saistās ar CD33 antigēnu, no siālskābes atkarīgu adhēzijas proteīnu, kas atrodas uz mieloleikozes blastu un nenobriedušu mielomonocītu izcelsmes normālu šūnu virsmas, bet ne uz normālu asinsrades cilmes šūnu virsmas. Mazā molekula, N-acetil-gamma-kaliheamicīns, ir citotoksisks daļēji sintētisks dabīgs produkts. N-acetil-gamma-kaliheamicīns ir kovalenti saistīts ar antivielu ar AcBut (4-(4-acetilfenoksi)butānskābes) savienotājposmu. Neklīnisko pētījumu dati liecina, ka gemtuzumaba ozogamicīna pretvēža iedarbību rada ADC saistīšanās ar CD33 ekspresējošu vēža šūnām, kurai seko ADC-CD33 kompleksa internalizācija un N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīda intracelulāra atbrīvošanās hidrolītiskas savienotājposma sašķelšanas ceļā. N-acetil-gamma kaliheamicīna dimetilhidrazīda aktivēšana ierosina DNS dubultspirāles pārraušanu, kas,



savukārt, pēc tam ierosina šūnas dzīves cikla pārtraukšanu un apoptotisku šūnu bojāeju.

Tiek uzskatīts, ka ir nepieciešams augsta CD33 antigēna saistvielu īpatsvara piesātinājums, lai nodrošinātu maksimālu kaliheamicīna piegādi leukēmisko blastu šūnām. Vairākos viena savienojuma pētījumos ir mērīts CD33 piesātinājums pēc MYLOTARG devas lietošanas pacientiem ar recidivējošu un refraktāru AML. Visos pētījumos gandrīz maksimālais perifērais CD33 piesātinājums tika novērots pēc MYLOTARG devas lietošanas visos devu līmeņos no 2 mg/m<sup>2</sup>, kas liecina, ka zema gemtuzumaba ozogamicīna deva ir pietiekama, lai saistītu visas pieejamās CD33 saistvietas.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### *Iepriekš neārstētu pacientu ar de novo AML pētījums ALFA-0701*

MYLOTARG efektivitāte un drošums tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā, kurā MYLOTARG pievienošana daunorubicīna un citarabīna (DA) standarta indukcijas ķīmijterapijas shēmai tika salīdzināta ar DA monoterapiju. Daļībai pētījumā atbilstošie pacienti bija vecumā no 50 līdz 70 gadiem ar iepriekš neārstētu, *de novo* AML (pētījums ALFA-0701). No pētījuma tika izslēgti pacienti ar akūtu promielocitāru leikozi (APL, AML3) un pacienti ar AML, ko izraisījis mielodisplastiskais sindroms (MDS- *myelodysplastic syndrome*), vai sekundāru AML.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības pazīmēm (*event-free survival* – EFS). Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra CR un CRp rādītājus, dzīvildzi bez recidīva (*relapse-free survival* – RFS), kopējo dzīvildzi (*overall survival* – OS) un DA kombinācijas ar vai bez MYLOTARG drošumu.

Kopumā šajā pētījumā tika randomizēti 271 pacients, no tiem 135 pacienti tika iedalīti indukcijas terapijas grupā 3+7 DA un frakcionētu 3 mg/m<sup>2</sup> × 3 MYLOTARG devu saņemšanai, bet 136 pacienti – tikai 3+7 DA devu saņemšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu). Neatkarīgi no randomizācijas grupas, tika atļauts indukcijas terapijas otrais kurss ar DA, bet bez MYLOTARG. Pacienti abās grupās, kuri nesaņēma indukcijas terapijas otro kursu un pēc inducējošās terapijas nerasniedza CR, varēja saņemt glābēterapijas kursu, kas ietvēra idarubicīnu, AraC un granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (G-CSF).

Pacienti ar CR vai CRp saņēma konsolidācijas terapiju ar 2 ārstēšanas kursiem, kas ietvēra DNR un AraC ar vai bez MYLOTARG atbilstoši viņu sākotnējai randomizācijai. Pacienti, kuriem novēroja remisiju, bija piemēroti arī alogēnai transplantācijai. Starp pēdējo MYLOTARG devu un transplantāciju tiek ieteikts nogaidīt vismaz 2 mēnešus.

Kopumā pacientu vecuma mediāna bija 62 gadi (robežās no 50 līdz 70 gadiem), un lielākajai daļai pacientu (87,8%) Austrumu Onkoloģiskās sadarbības grupas funkcionālā stāvokļa rādītājs (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status* – ECOG PS) pētījuma sākumā bija 0–1. Pacientu raksturlielumi pētījuma sākumā abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi, izņemot dzimumu, jo MYLOTARG grupā tika reģistrēts lielāks vīriešu īpatsvars (54,8%) nekā grupā, kurā lietoja tikai DA (44,1%). Saskaņā ar Nacionālā Visaptveroša vēža tīkla (*National Comprehensive Cancer Network* – NCCN) un Eiropas Leikozes tīkla (*European LeukaemiaNet* – ELN) 2010. gada riska klasifikāciju kopumā 59,0% un 65,3% pacientu tika dokumentēta attiecīgi labvēlīga un vidēja riska slimība. CD33 ekspresija uz AML blastiem ar plūsmas citometrijas metodi, kas saskaņota ar vietējiem laboratorijas rezultātiem, tika noteikta kopumā 194 pacientiem (71,6%) no 271 pacienta. Dažiem pacientiem (13,7%) bija zema CD33 ekspresija (mazāk nekā 30% blastu).

Pētījuma galvenais mērķis tika sasniegts, pierādot, ka MYLOTARG pievienošana frakcionētās devās (3 mg/m<sup>2</sup> × 3 devas) standarta indukcijas ķīmijterapijai pacientiem ar iepriekš neārstētu, *de novo* AML izraisīja statistiski un klīniski nozīmīgu EFS uzlabošanos. EFS mediāna MYLOTARG grupā bija 17,3 mēneši (95% TI: 13,4; 30,0), salīdzinot ar 9,5 mēnešiem (95% TI: 8,1; 12,0) grupā, kur lietoja tikai DA; riska attiecība (*Hazard Ratio* – HR) 0,562 (95% TI: 0,415; 0,762); divpusēja p=0,0002 pēc logaritmiskā rangu testa. Pētījumā ALFA-0701 iegūto efektivitātes datu apkopojums ir sniegts 8. tabulā, un 1. attēlā ir parādīta Kaplāna-Meijera (*Kaplan-Meier*) EFS analīzes līkne.

**8. tabula. Pētījuma ALFA-0701 efektivitātes rezultāti (mITT populācija)**

	<b>MYLOTARG + daunorubicīns + citarabīns</b>	<b>daunorubicīns + citarabīns</b>
<b>Dzīvildze bez slimības pazīmēm (pēc pētnieka datiem)</b>	<b>N=135</b>	<b>N=136</b>
Notikumu skaits, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
EFS mediāna mēnešos [95% TI] <sup>a</sup>	17,3 (13,4; 30,0)	9,5 (8,1; 12,0)
2 gadu EFS varbūtība [95% TI] <sup>b</sup>	42,1 (32,9; 51,0)	18,2 (11,1; 26,7)
3 gadu EFS varbūtība [95% TI] <sup>b</sup>	39,8 (30,2; 49,3)	13,6 (5,8; 24,8)
Riska attiecība [95% TI] <sup>c</sup>	0,562 (0,415; 0,762)	
p vērtība <sup>d</sup>	0,0002	
<b>Dzīvildze bez recidīva (pēc pētnieka datiem)</b>	<b>N=110</b>	<b>N=100</b>
Notikumu skaits, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
RFS mediāna mēnešos [95% TI] <sup>a</sup>	28,0 [16,3; NP]	11,4 [10,0; 14,4]
Riska attiecība [95% TI] <sup>c</sup>	0,526 (0,362; 0,764)	
p vērtība <sup>d</sup>	0,0006	
<b>Kopējā dzīvildze</b>	<b>N=135</b>	<b>N=136</b>
Nāves gadījumu skaits, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
OS mediāna mēnešos [95% TI] <sup>a</sup>	27,5 (21,4; 45,6)	21,8 (15,5; 27,4)
Riska attiecība [95% TI] <sup>c</sup>	0,807 (0,596; 1,093)	
p vērtība <sup>d</sup>	0,1646	
<b>Atbildes reakcijas rādītājs (pēc pētnieka datiem)</b>	<b>N=135</b>	<b>N=136</b>
Kopējā atbildes reakcija % [95% TI] <sup>e</sup>	81,5 [73,89; 87,64]	73,5 [65,28; 80,72]
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Riska atšķirība [95% TI] <sup>f</sup>	7,95[-3,79; 19,85]	
p vērtība <sup>g</sup>	0,1457	

Pamatojoties uz EFS primāro definīciju: notikumu datumi (nesekmīga indukcijas terapija, recidīvs vai nāve) noteikti pēc pētnieka novērtējuma.

mITT populācija ietver visus pacientus, kuri tika randomizēti, izņemot gadījumus, kad piekrišana tika atsaukta pirms ārstēšanas uzsākšanas, un analizēti atbilstoši sākotnējās randomizācijas grupai.

Saīsinājumi: CR = pilnīga remisija (*complete remission*); CRp = pilnīga remisija ar nepilnīgu trombocītu skaita atjaunošanos (*complete remission with incomplete platelet recovery*); TI = ticamības intervāls; EFS = dzīvildze bez slimības pazīmēm (*event-free survival*); mITT = mainīts ārstēšanas nodoms (*modified intent-to-treat*); n = skaits; N = skaits; NP = nav paredzams; OS = kopējā dzīvildze (*overall survival*); RFS = dzīvildze bez recidīva (*relapse-free survival*).

<sup>a.</sup> Mediāna aprēķināta pēc Kaplāna-Meijera metodes; TI aprēķināts pēc Brukmeiera-Krovleja (*Brookmeyer-Crowley*) metodes ar divkāršo logaritmisko transformāciju.

<sup>b.</sup> Aprēķināts no Kaplāna-Meiera līknes. Varbūtība (%) aprēķināta pēc produkta ierobežojuma metodes; TI aprēķināts pēc dzīvildzes varbūtības divkāršās logaritmiskās transformācijas, izmantojot standarta aproksimāciju un Grīnvuda (*Greenwood*) formulu.

<sup>c.</sup> Saskaņā ar Koksas (*Cox*) proporcionālā riska modeli, salīdzinot ar daunorubicīna + citarabīna lietošanu.

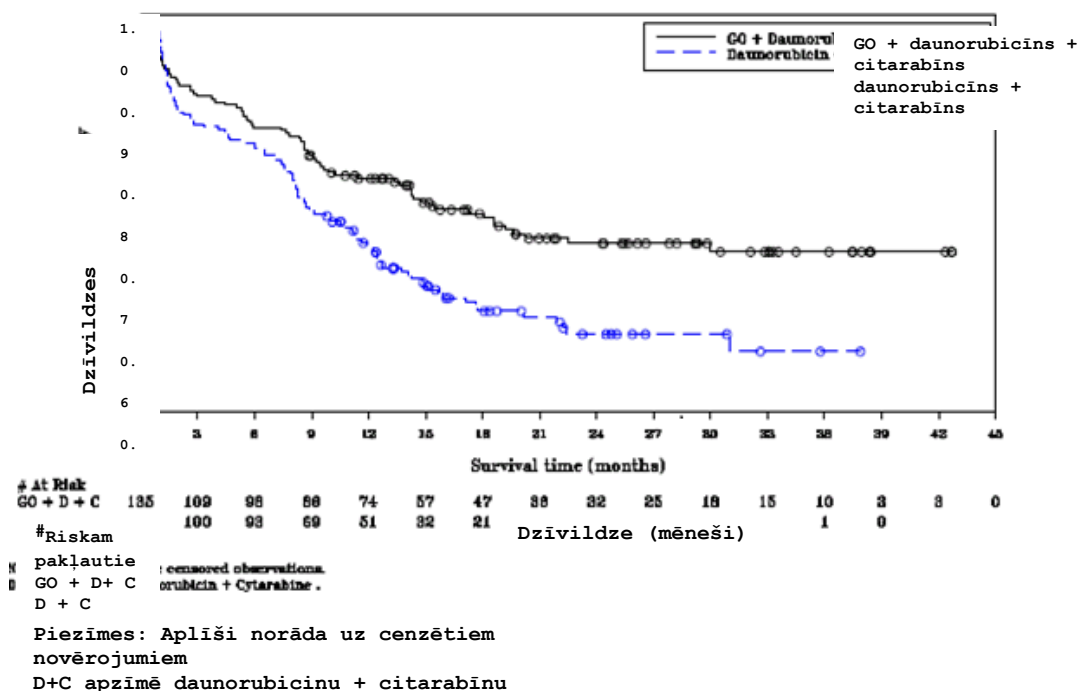
<sup>d.</sup> Divpusēja p vērtība no logaritmiskā rangu testa.

<sup>e.</sup> Atbildes reakcija definēta kā CR + CRp.

<sup>f.</sup> Vispārējās atbildes reakcijas atšķirība; TI aprēķināts pēc Santnera (*Santner*) un Snella (*Snell*) metodes.

<sup>g.</sup> Saskaņā ar Fišera (*Fisher*) precīzo testu.

**1. attēls. Dzīvildzes bez slimības pazīmēm Kaplāna-Meijera likne pēc pētnieka datiem, kas iegūti pētījumā ALFA-0701 (mITT populācija)**



Saīsinājumi: C = citarabīns; D = daunorubicīns; GO = gemtuzumaba ozogamicīns; mITT = modificētā ārstēšanai paredzētā (populācija).

*Lietošana AML ārstēšanai, ja pastāv nevēlams citoģenētiskais risks*

Pētījuma ALFA-0701 apakšgrupas analīzes dati liecina, ka MYLOTARG pievienošana standarta kombinētajai ķīmijterapijai neuzlaboja EFS apakšgrupas pacientiem ar nevēlamu citoģenētisko risku (HR 1,11, 95% TI: 0,63; 1,95). Pēc citoģenētiskā riska klasifikācijas un citoģenētiskā/molekulārā riska klasifikācijas analizētais EFS un OS ir norādīts 9. tabulā un 10. tabulā.

**9. tabula. Dzīvildze bez slimības pazīmēm pēc pētnieka novērtējuma atbilstoši AML riska klasifikācijai ALFA-0701 pētījumā (mITT populācija)**

	<b>MYLOTARG + daunorubicīns + citarabīns</b>	<b>daunorubicīns + citarabīns</b>
<b>Citoģenētika (labvēlīgs/vidējs), N</b>	<b>94</b>	<b>95</b>
Notikumu skaits, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
EFS mediāna mēnešos [95% TI] <sup>a</sup>	22,5 [15,5; NP]	11,6 [8,3; 13,7]
Riska attiecība [95% TI] <sup>b</sup>	0,460 [0,313; 0,676]	
p vērtība <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Citoģenētika (nelabvēlīgs), N</b>	<b>27</b>	<b>30</b>
Notikumu skaits, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
EFS mediāna mēnešos [95% TI] <sup>a</sup>	4,5 [1,1; 7,4]	2,8 [1,6; 8,7]
Riska attiecība [95% TI] <sup>b</sup>	1,111 [0,633; 1,949]	
p vērtība <sup>c</sup>	0,7151	

	<b>MYLOTARG + daunorubicīns + citarabīns</b>	<b>daunorubicīns + citarabīns</b>
<b>ELN (labvēlīgs/vidējs), N</b>	<b>86</b>	<b>91</b>
Notikumu skaits, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
EFS mediāna mēnešos [95% TI] <sup>a</sup>	22,5 [15,5; NP]	12,2 [8,5; 14,3]
Riska attiecība [95% TI] <sup>b</sup>	0,485 [0,325; 0,724]	
p vērtība <sup>c</sup>	0,0003	
<b>ELN (zems/nelabvēlīgs), N</b>	<b>37</b>	<b>36</b>
Notikumu skaits, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
EFS mediāna mēnešos [95% TI] <sup>a</sup>	7,4 [3,7; 14,3]	4,0 [1,7; 8,6]
Riska attiecība [95% TI] <sup>b</sup>	0,720 [0,430; 1,205]	
p vērtība <sup>c</sup>	0,2091	

Pētījums ALFA-0701 netika plānots, lai prospektīvi novērtētu MYLOTARG priekšrocības apakšgrupās; analīzes dati tiek sniegti tikai aprakstošā nolūkā.

Pamatojoties uz primāro EFS definīciju: notikumu datumi (nesekmīga indukcijas terapija, recidīvs vai nāve) noteikti pēc pētnieka novērtējuma.

mITT populācija ietvēra visus pacientus, kuri tika randomizēti, izņemot gadījumus, kad piekrišana tika atsaukta pirms ārstēšanas uzsākšanas un analizēti atbilstoši sākotnējās randomizācijas grupai.

Saīsinājumi: AML = akūta mieloleikoze; TI = ticamības intervāls; EFS = dzīvildze bez slimības pazīmēm (*event-free survival*); ELN = European LeukaemiaNet; mITT = modificētā ārstēšanai paredzētā populācija (*modified intent-to-treat*); n = skaits; N = skaits; NP = nav paredzams.

a. Mediāna aprēķināta pēc Kaplāna-Meijera (*Kaplan-Meier*) metodes; TI aprēķināts pēc Brukmeiera un Krovleja (*Brookmeyer and Crowley*) metodes ar divkāršo logaritmisko transformāciju.

b. Saskaņā ar Koksā (Cox) proporcionālā riska modeli, salīdzinot ar daunorubicīna + citarabīna lietošanu.

c. Divpusēja p vērtība no logaritmisko rangū testa.

#### 10. tabula. Kopējā dzīvildze atbilstoši AML riska klasifikācijai ALFA-0701 pētījumā (mITT populācija)

	<b>MYLOTARG + daunorubicīns + citarabīns</b>	<b>daunorubicīns + citarabīns</b>
<b>Citoģenētika (labvēlīgs/vidējs), N</b>	<b>94</b>	<b>95</b>
Nāves gadījumu skaits, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
OS mediāna mēnešos [95% TI] <sup>a</sup>	38,6 [24,4; NP]	26,0 [18,9; 39,7]
Riska attiecība [95% TI] <sup>b</sup>	0,747 [0,511; 1,091]	
p vērtība <sup>c</sup>	0,1288	
<b>Citoģenētika (nelabvēlīgs), N</b>	<b>27</b>	<b>30</b>
Nāves gadījumu skaits, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
OS mediāna mēnešos [95% TI] <sup>a</sup>	12,0 [4,2; 14,2]	13,5 [9,4; 27,3]
Riska attiecība [95% TI] <sup>b</sup>	1,553 [0,878; 2,748]	
p vērtība <sup>c</sup>	0,1267	
<b>ELN (labvēlīgs/vidējs), N</b>	<b>86</b>	<b>91</b>
Nāves gadījumu skaits, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
OS mediāna mēnešos [95% TI] <sup>a</sup>	45,6 [25,5; NP]	26,9 [19,3; 46,5]
Riska attiecība [95% TI] <sup>b</sup>	0,730 [0,489; 1,089]	
p vērtība <sup>c</sup>	0,1216	
<b>ELN (zems/nelabvēlīgs), N</b>	<b>37</b>	<b>36</b>
Nāves gadījumu skaits, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
OS mediāna mēnešos [95% TI] <sup>a</sup>	13,2 [7,0; 18,5]	13,5 [10,8; 19,8]
Riska attiecība [95% TI] <sup>b</sup>	1,124 [0,677; 1,867]	
p vērtība <sup>c</sup>	0,6487	

Pētījums ALFA-0701 netika plānots, lai prospektīvi novērtētu MYLOTARG priekšrocības apakšgrupās; analīzes dati tiek sniegti tikai aprakstošā nolūkā. mITT populācija ietvēra visus pacientus, kuri tika randomizēti, izņemot gadījumus, kad piekrišana tika atsaukta pirms ārstēšanas uzsākšanas, un analizēti atbilstoši sākotnējās randomizācijas grupai. Saīsinājumi: AML = akūta mieloleikoze; TI = ticamības intervāls; ELN = European LeukaemiaNet; mITT = modificētā ārstēšanai paredzētā populācija (*modified intent-to-treat*); n = skaits; N = skaits; NP = nav paredzams; OS= kopējā dzīvildze (*Overall Survival*).

- Mediāna aprēķināta pēc Kaplāna-Meijera (*Kaplan-Meier*) metodes; TI aprēķināts pēc Brukmeiera un Krovleja (*Brookmeyer and Crowley*) metodes ar divkāršo logaritmisko transformāciju.
- Saskaņā ar Koksā (*Cox*) proporcionālo riska modeli, salīdzinot ar daunorubicīna + citarabīna lietošanu.
- Divpusēja p vērtība no logaritmisko rangu testa.

## Pediātriskā populācija

### *Iepriekš neārstēta AML*

Randomizētā pētījumā (COG AAML0531), kurā novērtēja tikai standarta ķīmijterapiju vai tās kombināciju ar MYLOTARG 1 063 pirmreizēji diagnosticētiem bērniem ar AML (93,7% pacientu < 18 gadu vecumā) un jauniem pieaugušajiem (6,3% pacientu), vidējais vecums bija 8,9 gadi (diapazons: 0–29 gadi), pacienti ar *de novo* AML randomizēti tika iedalīti grupās standarta 5 kursu ķīmijterapijas saņemšanai vai tās pašas ķīmijterapijas saņemšanai un 2 MYLOTARG devu (3 mg/m<sup>2</sup>/devā) ievadīšanai, ko ievadīja vienu reizi indukcijas terapijas 1. kursā un vienu reizi intensifikācijas terapijas 2. kursā. Pētījuma dati rādīja, ka MYLOTARG pievienošana intensīvai ķīmijterapijai uzlaboja EFS (3 gadi: 50,6%, salīdzinot ar 44,0%; HR 0,838; 95% TI: 0,706; 0,995; p=0,0431) *de novo* AML gadījumā samazinātā recidīva riska dēļ ar ilgākas OS tendenci MYLOTARG grupā, kas nebija statistiski nozīmīga (3 gadi: 72,4%, salīdzinot ar 67,6%; HR 0,904; 95% TI: 0,721; 1,133; p=0,3799). Tomēr tika arī atklāts, ka pacientiem ar zema riska AML tika novērota paaugstināta toksicitāte (mirstība pēc remisijas toksicitātes dēļ), ko saistīja ar ilgstošu neitropēniju, kas radās pēc gemtuzumaba ozogamicīna saņemšanas intensifikācijas terapijas 2. kursa laikā (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Kopumā 29 (5,5%) MYLOTARG grupas pacienti un 15 (2,8%) pacienti salīdzinošajā grupā nomira remisijas laikā. Tādējādi gemtuzumaba ozogamicīna optimālā deva pediātriskiem pacientiem netika noteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Recidivējusi vai refraktāra AML*

Lai novērtētu MYLOTARG pediātriskajiem pacientiem ar recidivējušu vai refraktāru AML, tika veikts sistemātisks pētījumu publikāciju apskats, kurā iekļāva 16 publicētus rakstus un ASV paplašinātās piekļuves pētījumu (skatīt 4.8. apakšpunktu), aptverot 454 pacientus, kas lietoja MYLOTARG monoterapijas (vienreizējas vai frakcionētas devas) vai kombinētās terapijas veidā. Mediānais pētījuma apjoms bija 15 pacienti diapazonā no 5 līdz 105 pacientiem. Kopējais mazākā un lielākā vecuma diapazons bija no 0 līdz 22,3 gadiem, un kopējais mediānais vecums bija 8,7 gadi ārstēšanas uzsākšanas brīdī.

Lielākajā daļā pētījumu zāles tika lietotas līdzjutības programmas ietvaros (70,6%). MYLOTARG tika lietots monoterapijā 47,1% pētījumu, daļēji kombinētajā terapijā 23,5% pētījumu, un abos terapijas veidos 29,4% pētījumu. MYLOTARG kopējā deva bija robežās no 1,8 mg/m<sup>2</sup> līdz 9 mg/m<sup>2</sup>. Lietojot MYLOTARG kā daļu no kombinētās terapijas, 8 no 9 pētījumiem tika lietota uz citarabīnu balstītā shēma. 23,5% pētījumu lielākā daļa pacientu saņēma frakcionētas (3 mg/m<sup>2</sup> 1., 4. un 7. dienā) MYLOTARG devas, savukārt 35,3% pētījumu tika dotas devas, kas bija lielākas par 3 mg/m<sup>2</sup>. Lielākajā daļā pētījumu (82,4%) MYLOTARG tika lietots kā indukcijas terapija.

Lietojot MYLOTARG monoterapijā, atbildes reakcijas koeficients (CR/CRp/CRi; svērtais vidējais starp pētījumiem) bija 33,3% frakcionētām devām (1 pētījums) un 24,3% nefrakcionētām devām (9 pētījumi). Kombinētās devas shēmā atbildes reakcijas koeficients bija 49,0% nefrakcionētām MYLOTARG devām (3 pētījumi) un 38,8% frakcionētām MYLOTARG devām (2 pētījumi).

No literatūras tika iegūta drošuma informācija par mielosupresiju, infekcijām, visām VOS un VOS pēc ACŠT un nāvi, kas ir zināmi nevēlamie notikumi, kas saistīti ar MYLOTARG (skatīt 4.8. apakšpunktu un 7. tabulu).

Šīs analīzes ierobežojumi ir mazais izlases apjoms dažos pētījumos, pētījumu neviendabīgums un kontroles datu iztrūkums šajā shēmā.

### Sirds elektrofizioloģija

MYLOTARG ietekme uz koriģēto QT intervālu tika novērtēta monoterapijas pētījumā B1761031 50 pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru CD33 pozitīvu AML. Lielākās vidējā QTcF intervāla izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija 5,10 ms (90% TI: -2,15; 8,06 ms), ja koncentrācija plazmā bija terapeitiskā līmenī. Nebija neviena pacienta, kura maksimālā QTcF palielināšanās salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija > 60 ms, un nevienam pacientam QTcF nebija > 480 ms. Vienam un tam pašam pacientam attīstījās viens (1) notikums – priekškambaru fibrilācija (3. pakāpe) un supraventrikulāra tahikardija (3. pakāpe). 4. pakāpes vai 5. pakāpes sirds vadīšanas traucējumi netika ziņoti.

Pamatojoties uz koncentrācijas–QTc intervāla analīzi, kopējās hP67.6 antivielas sagaidāmās vidējās QTcF izmaiņas no sākuma stāvokļa bija 0,842 ms (95% TI: -1,93; 3,51 ms) vidējās novērotās plazmas C<sub>max</sub> līmenī. Nekonjugētam kaliheamicīnam sagaidāmās vidējās QTcF izmaiņas no sākuma stāvokļa bija 0,602 ms (95% TI: -2,17; 2,72 ms) aptuvenā novērotā plazmas C<sub>max</sub> līmenī pēc MYLOTARG ievadīšanas atbilstoši ieteicamajai lietošanas shēmai.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Gemtuzumaba ozogamicīns ir antivielas un zāļu konjugāts (ADC), ko veido pret CD33 vērsta monoklonālā antiViela (hP67.6), kas ir kovalenti saistīta ar citotoksisku vielu N-acetil-gamma-kaliheamicīnu. Gemtuzumaba ozogamicīna farmakokinētiku (FK) raksturo, nosakot antivielas (hP67.6) FK rādītājus, kā arī konjugētos un nekonjugētos kaliheamicīna atvasinājumus.

Pēc MYLOTARG monoterapijas lietošanas shēmas (3 mg/m<sup>2</sup> līdz vienam 5 mg flakonam 1., 4., 7. dienā) tika apkopoti klīniskie farmakokinētiskie dati. Iedarbības, ko mēra ar ģeometrisko vidējo AUC<sub>336</sub> un C<sub>max</sub> pēc vairākām konjugētā kaliheamicīna un kopējās hP67.6 antivielas devām, bija attiecīgi 461 500 pg·h/ml un 11 740 pg/ml, 26 820 ng·h/ml un 585,6 ng/ml. Nekonjugēta kaliheamicīna FK dati nav sniegti plazmas nestabilitātes problēmu dēļ.

### Izklīede

*In vitro* ar cilvēka plazmas proteīniem saistās aptuveni 97% N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīda. *In vitro* N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīds ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts. Pacienti kopējais hP67.6 antivielas izklīedes tilpums (V1 [13,0 l] un V2 [6,91 l] summa) ir aptuveni 20 l.

### Biotransformācija

Paredzams, ka gemtuzumaba ozogamicīna primārais metabolisma ceļš ir N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīda hidrolītiska atbrīvošanās. *In vitro* pētījumu dati liecina, ka N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīds tiek plaši metabolizēts galvenokārt disulfīda daļas neenzimātiskas redukcijas ceļā. Paredzama iegūto metabolītu aktivitātes (citotoksicitātes) ievērojama samazināšanās.

### Mijiedarbība ar citām zālēm

*Citu zāļu ietekme uz gemtuzumaba ozogamicīnu*

*In vitro* N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīds metabolizējas galvenokārt neenzimātiskas redukcijas ceļā. Tāpēc maz ticams, ka vienlaicīga gemtuzumaba ozogamicīna un citohroma P450 (CYP) inhibitoru vai induktoru, vai uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) zāļu metabolizējošo enzīmu lietošana var mainīt N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīda iedarbību.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) analīzi, nav paredzams, ka gemtuzumaba ozogamicīna un hidroksiurīnvielas, DNR un AraC kombinācija var izraisīt klīniski nozīmīgas hP67.6 vai nekonjugēta kaliheamicīna FK izmaiņas.

*Gemtuzumaba ozogamicīna ietekme uz citām zālēm*

#### Ietekme uz CYP substrātiem

*In vitro* N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīdam un gemtuzumaba ozogamicīnam bija zems potenciāls inhibēt CYP1A2, CYP2A6 (pārbaudīts, izmantojot tikai gemtuzumaba ozogamicīnu), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4/5 aktivitāti klīniski nozīmīgā koncentrācijā. *In vitro* apstākļos N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīdam un gemtuzumaba ozogamicīnam bija zems potenciāls inducēt CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4 aktivitāti klīniski nozīmīgā koncentrācijā.

#### Ietekme uz UGT substrātiem

*In vitro* N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīdam bija zems potenciāls inhibēt UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 un UGT2B7 aktivitāti klīniski nozīmīgā koncentrācijā.

#### Ietekme uz zāļu transportvielas substrātiem

*In vitro* N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīdam bija zems potenciāls inhibēt P-gp, krūts vēža rezistences proteīna (BCRP), žultsskābju sāļu izvades sūkņa (BSEP), pret vairākām zālēm rezistenta proteīna (MPR) 2, vairāku zāļu un toksīnu izdalīšanas proteīna (MATE)1 un MATE2K, organisko anjonu transportvielas (OAT)1 un OAT3, organiskā katjona transportvielas (OCT)1 un OCT2 un organiskā anjonu transportējošā polipeptīda (OATP)1B1 un OATP1B3 aktivitāti klīniski nozīmīgā koncentrācijā.

#### Ietekme uz vienlaicīgi lietotiem ķīmijterapijas līdzekļiem

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) analīzi, nav paredzams, ka gemtuzumaba ozogamicīna kombinācija ar DNR un AraC var izraisīt klīniski nozīmīgas šo līdzekļu FK izmaiņas.

#### Eliminācija

Gemtuzumaba ozogamicīna farmakokinētiku labi raksturo 2 nodalījumu modelis ar lineāriem un no laika atkarīgiem klirensa komponentiem. 50 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru AML pēc MYLOTARG monoterapijas lietošanas shēmas (3 mg/m<sup>2</sup> līdz vienam 5 mg flakonam 1., 4., 7. dienā) kopējās hP67.6 antivielas klirens bija 0,288 l/h, un terminālais eliminācijas pusperiods (t<sub>1/2</sub>) tika aprēķināts kā 96,6 stundas.

#### Farmakokinētika noteiktās pētāmo personu vai pacientu grupās

*Vecums, rase un dzimums*

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, vecums, rase un dzimums būtiski neietekmēja gemtuzumaba ozogamicīna izvietojumu.

*Aknu darbības traucējumi*

Formāli gemtuzumaba ozogamicīna FK pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, nav paredzams, ka vieglu aknu darbības traucējumu stāvoklis, kas definēts saskaņā ar Nacionālā Vēža institūta orgānu darbības traucējumu darba grupas (*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* – NCI ODWG) klasifikāciju, ietekmē

gemtuzumaba ozogamicīna (hP67.6 antivielas un nekonjugētā kaliheamicīna) klīrensu. Analīzē iekļāva 405 pacientu datus šādās NCI ODWG traucējumu stāvokļu kategorijās: viegli traucējumi (B1, n=58 un B2, n=19), vidēji smagi traucējumi (C, n=6) un normāla aknu darbība (n=322) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Formāli gemtuzumaba ozogamicīna FK pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Pamatojoties uz 406 pacientu populācijas FK analīzi, gemtuzumaba ozogamicīna klīrenss pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [ $CL_{cr}$ ] 60–89 ml/min; n=149) vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $CL_{cr}$  30–59 ml/min; n=47) bija līdzīgs kā pacientiem ar normālu nieru darbību ( $CL_{cr} \geq 90$  ml/min; n=209). Gemtuzumaba ozogamicīna FK nav pētīta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

#### *Pediātriskā populācija*

Populācijas modelēšanas rezultāti liecināja, ka gemtuzumaba ozogamicīna (hP67.6 antivielas un nekonjugēta kaliheamicīna) FK mehānisms pieaugušiem un pediātriskiem AML pacientiem pēc 9 mg/m<sup>2</sup> dozēšanas shēmas ir līdzīgs.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Atkārtotu devu toksicitāte

Toksicitāte galvenokārt tika novērota aknās, kaulu smadzenēs un limfātiskajos orgānos, hematoloģiskajos rādītājos (samazināta eritrocītu masa un leukocītu, galvenokārt limfocītu, skaits), nierēs, acīs un vīrišķajos un sievišķajos reproduktīvajos orgānos. Ietekme uz aknām, nierēm un vīrišķajiem reproduktīvajiem orgāniem žurkām un uz limfātiskajiem audiem pērtiķiem (saskaņā ar  $AUC_{168}$  iedarbība apmēram 18 reizes žurkām un 36 reizes pērtiķiem pārsniedza cilvēkam paredzēto klīnisko iedarbību pēc trešās cilvēkam paredzētās devas 3 mg/m<sup>2</sup>) bija neatgriezeniska. 12 nedēļu ilgā pētījumā pērtiķiem tika novērota nelabvēlīga ietekme uz sievišķajiem reproduktīvajiem orgāniem un acīm (saskaņā ar  $AUC_{168}$  iedarbība attiecīgi apmēram 193 un 322 reizes pārsniedza cilvēkam paredzēto klīnisko iedarbību pēc trešās cilvēkam paredzētās devas 3 mg/m<sup>2</sup>). Dzīvniekiem novērotās neatgriezeniskās atrades nozīme cilvēkiem nav skaidra. Dzīvniekiem pēc MYLOTARG ievadīšanas nav novērota ietekme uz nervu sistēmas darbību. Nervu sistēmas izmaiņas žurkām tika konstatētas, lietojot citus antivielas un kaliheamicīna konjugātus.

#### Genotoksicitāte

Tika atklāts, ka gemtuzumaba ozogamicīns ir klastogēns. Tas atbilst zināmajai kaliheamicīna un citu enediīnu pretaudzēju antibiotiku ierosinātajai DNS pārraušanai. Tika atklāts, ka N-acetil-gamma-kaliheamicīna DMH (atbrīvotais citotoksīns) ir mutagēns un klastogēns.

#### Kancerogenitāte

Formāli gemtuzumaba ozogamicīna kancerogenitātes pētījumi nav veikti. Toksicitātes pētījumos žurkām attīstījās preneoplastiski bojājumi aknās (minimāla vai neliela ovālo šūnu hiperplāzija), lietojot devu, kas saskaņā ar  $AUC_{168}$  apmēram 54 reizes pārsniedza cilvēkam paredzēto klīnisko iedarbību pēc trešās cilvēkam paredzētās devas 3 mg/m<sup>2</sup>. Pērtiķiem netika novēroti preneoplastiskie vai neoplastiskie bojājumi, lietojot devu, kas saskaņā ar  $AUC_{168}$  apmēram 115 reizes pārsniedza cilvēkam paredzēto klīnisko iedarbību pēc trešās cilvēkam paredzētās devas 3 mg/m<sup>2</sup>. Šīs dzīvniekiem novērotās atrades nozīme cilvēkiem nav skaidra.



## Reproduktīvā toksicitāte

Žurku mātišu fertilitātes pētījumā, pastāvot mātišu toksicitātei, tika novērots nedaudz mazāks *corpora lutea* skaits un paaugstināta embriju letalitāte (saskaņā ar  $AUC_{168}$  apmēram 9,7 reizes pārsniedzot cilvēkam paredzēto klīnisko iedarbību pēc trešās cilvēkam paredzētās devas 3 mg/m<sup>2</sup>). 12 nedēļu ilgā pētījumā novērota ietekme uz pērtiķu mātišu reproduktīvajiem orgāniem (olnīcu, olvadu, dzemdes un dzemdes kakla atrofija; iedarbība attiecīgi 193 reizes pārsniedza cilvēkam paredzēto klīnisko iedarbību pēc trešās cilvēkam paredzētās devas 3 mg/m<sup>2</sup>).

Tēviņu fertilitātes pētījumā ietekme uz tēviņu reproduktīvo funkciju ietvēra samazinātu spermatogoniju un spermatocītu skaitu, sēklinieku spermatītu un epididimālās spermas samazināšanos, vakuolu veidošanos spermatītu kodolos un/vai milzu šūnu veidošanos. Papildu atrades ietvēra ietekmi uz sēkliniekiem, sēklinieka piedēkļiem un piena dziedzeriem, kā arī uz fertilitāti. Žurku tēviņus atkal sapārojot pēc 9 nedēļu perioda bez devas saņemšanas, ietekme uz spermu un auglību pastiprinājās, taču tika novērota daļēja sēklinieku spermatogoniju un spermatocītu skaita atjaunošanās sēkliniekos. Ietekme uz žurku tēviņu reproduktīvajiem orgāniem bija daļēji atgriezeniska vai neatgriezeniska (skatīt 4.6. apakšpunktu). Ietekme uz pērtiķu tēviņu reproduktīvajiem orgāniem (sēkliniekiem, sēklinieku piedēkļiem, sēklas pūslīšiem) tika novērota, apmēram 66 reizes pārsniedzot cilvēkam paredzēto klīnisko iedarbību pēc trešās cilvēkam paredzētās devas 3 mg/m<sup>2</sup>.

Embrija un augļa toksicitātes pētījumā tika novērota samazināta augļa ķermeņa masa, lielāks augļa ribu deformācijas gadījumu skaits, kā arī mazāks augļa skeleta pārkaulošanās gadījumu skaits. Paaugstināta embriju letalitāte un augļa morfoloģiskās anomālijas ietvēra pirkstu deformācijas, aortas loka trūkumu, priekšējā garo kaulu anomālijas, lāpstiņas deformāciju, mugurkaula centrālās daļas trūkumu un krūšu kaula saaugšanu. Paaugstināta embriju letalitāte tika novērota arī tad, ja pastāvēja mātišu toksicitāte. Zemākā deva ar iedarbību uz embrija un augļa attīstību ir savstarpēji saistīta ar klīnisko iedarbību, kas saskaņā ar  $AUC_{168}$  9,7 reizes pārsniedza cilvēkam paredzēto klīnisko iedarbību pēc trešās cilvēkam paredzētās devas 3 mg/m<sup>2</sup> (skatīt 4.6. apakšpunktu).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Dekstrāns 40  
Saharoze  
Nātrija hlorīds  
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts  
Nātrija hidrogēnfosfāts (bezūdens)

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērts flakons

5 gadi

#### Pagatavots un atšķaidīts šķīdums

Sargāt pagatavotos un atšķaidītos MYLOTARG šķīdumus no gaismas. Šķīdumi jāizlieto nekavējoties. Nesasaldēt pagatavoto vai atšķaidīto šķīdumu!

Ja zāles nevar nekavējoties izlietot:

- pēc pagatavošanas oriģinālo flakonu var uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C) līdz 16 stundām vai istabas temperatūrā (līdz 30 °C) līdz 3 stundām;
- atšķaidīto šķīdumu var uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C) līdz 18 stundām un istabas temperatūrā (līdz 30 °C) līdz 6 stundām. Atļautais laiks uzglabāšanai istabas temperatūrā (līdz 30 °C) ietver laiku, kas nepieciešams atšķaidīta šķīduma pagatavošanai, līdzsvarošanai, ja vajadzīgs, un ievadīšanai pacientam. Maksimālais laiks no atšķaidīta šķīduma pagatavošanas līdz ievadīšanai nedrīkst pārsniegt 24 stundas.

#### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### 6.5 Iepakojuma veids un saturs

1. klases dzintarkrāsas stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni un gofrētu apvalku ar noņemamu vāciņu, kas satur 5 mg gemtuzumaba ozogamicīna.

Katrā kastītē ir 1 flakons.

#### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pagatavošanas un atšķaidīšanas procedūrās izmantojiet atbilstošu aseptisku metodi. MYLOTARG ir jutīgs pret gaismu un pagatavošanas, atšķaidīšanas un ievadīšanas laikā jāsarģā no ultravioletās gaismas iedarbības.

##### Pagatavošana

- Aprēķiniet vajadzīgo MYLOTARG devu (mg).
- Pirms pagatavošanas flakonam apmēram 5 minūtes jāatrodas istabas temperatūrā (līdz 30 °C). Lai iegūtu 1 mg/ml gemtuzumaba ozogamicīna vienreizējas lietošanas šķīdumu, izšķīdiniet katra 5 mg flakona saturu 5 ml ūdens injekcijām.
- Uzmanīgi groziet flakonu, lai veicinātu izšķīšanu. Nekratiet.
- Pārbaudiet, vai pagatavotais šķīdums nesatur sīkas daļiņas un nav mainījis krāsu. Pagatavotais šķīdums var saturēt mazas baltas līdz gandrīz baltas, necaurspīdīgas vai caurspīdīgas un amorfas vai šķīdrām līdzīgas daļiņas.
- MYLOTARG nesatur bakteriostatiskus konservantus.
- Ja pagatavoto šķīdumu nevar izlietot nekavējoties, to var 16 stundas uzglabāt oriģinālajā flakonā ledusskapī (2 °C – 8 °C temperatūrā) vai līdz 3 stundām istabas temperatūrā (līdz 30 °C). Sarģāt no gaismas un nesasaldēt.

##### Atšķaidīšana

- Aprēķiniet nepieciešamo pagatavotā šķīduma tilpumu, kas nepieciešams, lai iegūtu attiecīgo devu, ņemot vērā pacienta ķermeņa virsmas laukumu. Izmantojot šļirci, izvelciet šo tilpumu no flakona. MYLOTARG flakoni satur 5 mg zāļu bez pārpildes. Kad ir pabeigta šķīdināšana, iegūstot koncentrāciju 1 mg/ml un ievērojot norādījumus, flakonā izvilkšanai ir pieejami 4,5 mg (4,5 ml) satura. Sarģāt no gaismas. Iznīciniet neizmantoto sagatavoto šķīdumu, kas palicis flakonā.
- Devas jāsarģā koncentrācijā no 0,075 mg/ml līdz 0,234 mg/ml, ievērojot tālāk sniegtos norādījumus.
  - Devas, kas mazākas nekā 3,9 mg, jāsarģā ievadīšanai ar šļirci. Ievelciet sagatavoto MYLOTARG šķīdumu šļircē ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, iegūstot galīgo koncentrāciju no 0,075 mg/ml līdz 0,234 mg/ml. Sarģāt no gaismas.
  - Devas, kas lielākas nekā vai vienādas ar 3,9 mg, jāatšķaida šļircē vai intravenozās

sistēmas maisā ar attiecīgā tilpuma 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu galīgo koncentrāciju no 0,075 mg/ml līdz 0,234 mg/ml. Sargāt no gaismas.

- Uzmanīgi aprieziēt infūzijas tvertni, lai sajauktu atšķaidīto šķīdumu. Nekratiet.
- Pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām MYLOTARG šķīdums nekavējoties jāievada infūzijas veidā. Ja tas netiek izmantots nekavējoties, atšķaidīto šķīdumu var uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C) līdz 18 stundām un istabas temperatūrā (līdz 30 °C) līdz 6 stundām. Atļautais laiks uzglabāšanai istabas temperatūrā (līdz 30 °C) ietver laiku, kas nepieciešams atšķaidītā šķīduma pagatavošanai, līdzsvarošanai, ja vajadzīgs, un ievadīšanai pacientam. Maksimālais laiks no atšķaidīta šķīduma pagatavošanas līdz ievadīšanai nedrīkst pārsniegt 24 stundas. Sargāt no gaismas un nesasaldēt.
- Ieteicams, lai infūzijas tvertne ir izgatavota no polivinilhlorīda (PVH) ar DEHP, etilēna vinilacetāta (EVA) vai poliolefīna (polipropilēns un/vai polietilēns).

#### Ievadīšana

- Atšķaidītais šķīdums ir jāfiltrē. MYLOTARG infūzijai ir jāizmanto ievadīšanas sistēmā integrēts zemas proteīnu piesaistes 0,2 mikronu poliētersulfona (PES) filtrs.
- Ja devas tiek ievadītas ar šļirci, jāizmanto infūzijas caurulītes ar mazu diametru (mikrokanālu) un integrētu zemas proteīnu piesaistes 0,2 mikronu poliētersulfona (PES) filtru.
- Infūzijas laikā intravenozais maiss vai šļirces ir jāsaugā no gaismas, izmantojot gaismu (tajā skaitā ultravioleto gaismu) bloķējošu pārsegu. Infūzijas caurulīte nav jāsaugā no gaismas.
- Ievadiet atšķaidīto šķīdumu infūzijas veidā 2 stundu laikā. Infūzija jāpabeidz, pirms beidzas atļautais atšķaidītā šķīduma - 6 stundu uzglabāšanas laiks istabas temperatūrā (līdz 30 °C). Ieteicams izmantot PVH (DEHP saturošas vai DEHP nesaturošas), poliuretāna vai polietilēna infūzijas caurulītes.

MYLOTARG nedrīkst sajaukt vai ievadīt infūzijas veidā ar citām zālēm.

Informācijai par atšķaidīšanu, uzglabāšanu un infūziju skatīt arī 6.3. apakšpunktā.

#### Likvidēšana

Jāizmanto pretvēža zālēm paredzētās toksisko atkritumu iznīcināšanas procedūras.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1277/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2018. gada 19. aprīlis  
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930, Zaventem  
Beļģija

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

MYLOTARG 5 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
gemtuzumab ozogamicin

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viens flakons satur 5 mg gemtuzumaba ozogamicīna.  
Pēc pagatavošanas katrs flakons satur 1 mg/ml gemtuzumaba ozogamicīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Dekstrāns 40, saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāts (bezūdens).

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
1 flakons

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1277/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

MYLOTARG 5 mg pulveris koncentrātam  
gentuzumab ozogamicin  
i.v. infūzijai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 mg

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

### MYLOTARG 5 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai gemtuzumab ozogamicin

**Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir MYLOTARG un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms MYLOTARG ievadīšanas
3. Kā MYLOTARG tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt MYLOTARG
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir MYLOTARG un kādam nolūkam to lieto**

MYLOTARG satur aktīvo vielu gemtuzumaba ozogamicīnu, pretvēža zāles, kas ir izgatavotas no monoklonālas antivielas, kas ir saistīta ar vielu, kuras mērķis ir iznīcināt vēža šūnas. Šo vielu vēža šūnās transportē monoklonālā antiViela. Monoklonālā antiViela ir olbaltumviela, kas atpazīst noteiktas vēža šūnas.

MYLOTARG lieto, lai ārstētu noteikta veida asins vēzi, ko sauc par akūtu mieloleikozi (AML), kuras gadījumā kaulu smadzenes ražo patoloģiskas baltās asins šūnas. MYLOTARG ir paredzēts AML ārstēšanai pacientiem vecumā no 15 gadiem, kuriem nav mēģinātas citas ārstēšanas metodes. MYLOTARG nav paredzēts lietot pacientiem ar vēža veidu, ko sauc par akūtu promielocitāru leikozi (APL).

#### **2. Kas Jums jāzina pirms MYLOTARG ievadīšanas**

**MYLOTARG nedrīkst ievadīt, ja Jums:**

- ir alerģija pret gemtuzumaba ozogamicīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Šo zāļu pirmās saņemšanas gadījumā un ārstēšanas laikā konsultējieties ar ārstu vai medmāsu šādos gadījumos:

- **ir vai jebkad agrāk ir bijuši aknu darbības traucējumi:** ārstēšanas laikā vai pēc tās MYLOTARG var izraisīt potenciāli dzīvībai bīstamu slimību, ko sauc par aknu vēnu oklūzijas slimību, kuras gadījumā asins recekļi izraisa aknu asinsvadu bojājumu un nosprostojumu, kas var izraisīt šķīduma aizturi, strauju ķermeņa masas palielināšanos, aknu apjoma palielināšanos (kas var būt sāpīga) un ascītu (pārmērīgu šķīduma uzkrāšanos vēdera dobumā);
- **alerģiska reakcija:** ja MYLOTARG infūzijas laikā vai neilgi pēc tās Jums, elpojot, rodas augsta svilpjoša skaņa (sēkšana), apgrūtināta elpošana, elpas trūkums vai klepus ar gļotām vai bez tām, nātrene, nieze, pietūkums, drudzis un drebuļi (ar infūziju saistītas reakcijas);
- **infekcija:** ja Jums ir vai domājat, ka Jums ir infekcija, rodas drebuļi, karstuma sajūta vai drudzis. Dažas infekcijas var būt nopietnas un dzīvībai bīstamas;
- **asiņošana:** ja Jums ir neparasta asiņošana, smaganu asiņošana, viegla asinsizplūdumu veidošanās vai regulāra deguna asiņošana;
- **anēmija:** ja Jums ir galvassāpes, jūtat nogurumu, rodas reibonis vai ir bāls izskats;

- **ar infūziju saistīta reakcija:** ja Jums MYLOTARG infūzijas laikā vai neilgi pēc tās rodas tādi simptomi kā reibonis, samazināta urinēšana, apjukums, vemšana, slikta dūša, pietūkums, elpas trūkums vai sirdsdarbības ritma traucējumi (tā var būt dzīvībai bīstama komplikācija, ko sauc par audzēja sabrukšanas sindromu).

### **Bērni un pusaudži**

Bērniem un pusaudžiem līdz 15 gadu vecumam MYLOTARG lietot nedrīkst, jo pieejamie dati par šo pacientu grupu ir ierobežoti.

### **Citas zāles un MYLOTARG**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, un augu valsts izcelsmes līdzekļiem.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Jums ir jāizvairās no grūtniecības vai kļūšanas par tēvu, jo šīs zāļiem var būt nevēlama ietekme uz bērnu. Sievietēm terapijas laikā un vismaz 7 mēnešus pēc terapijas pēdējās devas saņemšanas jāizmanto 2 efektīvas kontracepcijas metodes. Vīriešiem terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc terapijas pēdējās devas saņemšanas jāizmanto 2 efektīvas kontracepcijas metodes. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja šo zāļu lietošanas laikā Jums vai Jūsu partnerei iestājas grūtniecība.

Pirms terapijas konsultējieties par auglības saglabāšanu.

Ja Jums ir nepieciešama ārstēšana ar MYLOTARG, terapijas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc tās Jums ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti. Konsultējieties ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja jūtat neparastu nogurumu, Jums ir reibonis vai galvassāpes (tās ir ļoti bieži novērotas MYLOTARG blakusparādības), Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **MYLOTARG satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā MYLOTARG tiek ievadīts**

- Ārsts vai medmāsa Jums ievadīs MYLOTARG pilienvēda infūzijas veidā (intravenoza infūzija) vēnā pakāpeniski 2 stundu laikā.
- Ārsts aprēķinās Jums pareizo devu.
- Ārsts vai medmāsa var mainīt Jūsu MYLOTARG devu, uz laiku vai pilnībā pārtraukt terapiju, ja Jums rodas noteiktas blakusparādības.
- Ārsts var samazināt devu atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz terapiju.
- Terapijas laikā ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asins analīžu rādītājus, lai pārbaudītu, vai nerodas blakusparādības un ir atbildes reakcija uz ārstēšanu.
- Pirms MYLOTARG ievadīšanas Jūs saņemsiet zāles, lai mazinātu tādos simptomus kā drudzis un drebuļi, ko sauc par reakcijām, kas saistītas ar infūziju un kas rodas MYLOTARG infūzijas laikā vai neilgi pēc tās.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un var rasties ārstēšanas ar MYLOTARG laikā vai pēc tās. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai medmāsu, ja Jums rodas kāda no tālāk norādītajām nopietnajām blakusparādībām (skatīt arī 2. punktu “Kas Jums jāzina pirms MYLOTARG ievadīšanas”).

- **Aknu darbības traucējumi**

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir strauja ķermeņa masas palielināšanās, sāpes vēdera augšdaļas labajā pusē, šķidruma uzkrāšanās, kas izraisa vēdera pietūkumu. Ārsts var veikt asins analīzes un atklāt aknu asins analīžu rādītāju novirzes no normas, kas var būt dzīvībai bīstamas slimības, ko sauc par aknu vēnu oklūzijas slimību, pazīmes.

- **Asiņošana (maza trombocītu skaita pazīmes)**

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums viegli rodas asinsizplūdumi, regulāri asiņo deguns vai ir melnas, darvai līdzīgas fēces, asiņu atklepošana, asiņainas krēpas, reibonis, ģībonis vai apjukums.

- **Infekcijas (maza balto asins šūnu, ko sauc par neitrofilu leukocītiem, skaita pazīmes)**

Dažas infekcijas var būt nopietnas, un tās var izraisīt vīrusi, baktērijas vai citi cēloņi, kas var būt dzīvībai bīstami.

- **Komplikācija, ko sauc par audzēja sabrukšanas sindromu**

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas reibonis, samazināta urinēšana, apjukums, vemšana, slikta dūša, pietūkums, elpas trūkums vai sirdsdarbības traucējumi.

- **Ar infūziju saistītas reakcijas**

Šāda veida zāles (monoklonālas antivielas) var izraisīt ar infūziju saistītas reakcijas, piemēram, izsitumus, elpas trūkumu, apgrūtinātu elpošanu, spiediena sajūtu krūšī, drebuļus vai drudzi, muguras sāpes.

Citas blakusparādības ir:

*Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):*

- infekcijas (tajā skaitā smagas infekcijas);
- samazināts trombocītu (šūnas, kas veicina asins recēšanu) skaits asinīs;
- balto asins šūnu skaita samazināšanās, kas var izraisīt vispārēju nespēku un noslieci uz infekciju attīstību;
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), kas var izraisīt nogurumu un elpas trūkumu;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- samazināta ēstgriba;
- galvassāpes;
- paātrināta sirdsdarbība;
- asiņošana;
- zems asinsspiediens;
- augsts asinsspiediens;
- elpas trūkums;
- vemšana;
- caureja;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša;
- mutes dobuma iekaisums;
- aizcietējumi;
- aknu asins analīžu rādītāju izmaiņas (kas var liecināt par aknu bojājumu);
- ādas izsitumi;

- drudzis;
- tūska (šķidrums uzkrāšanās ķermeņa audos, izraisot roku un kāju pietūkumu);
- nogurums;
- drebuļi;
- dažādu enzīmu līmeņu izmaiņas asinīs (var būt redzamas Jūsu asins analīzēs);
- pagarināts recēšanas laiks (kas var izraisīt ilgstošu asiņošanu);
- augsts urīnskābes līmenis asinīs.

*Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):*

- ar infūziju saistītu reakciju pazīmes, piemēram, izsitumi, elpas trūkums, apgrūtināta elpošana, spiediena sajūta krūšu kurvī, drebuļi vai drudzis, muguras sāpes MYLOTARG infūzijas laikā vai pēc tās;
- palielinātu aknu (hepatomegālijas) pazīmes, piemēram, palielināts vēders;
- aknu darbības traucējumi;
- pārmērīga šķidrums uzkrāšanās vēdera dobumā/kuņģī;
- gremošanas traucējumi;
- barības vada iekaisums;
- aknu vēnu oklūzijas slimība (VOS), kas ietver palielinātu aknu pazīmes, sāpes vēdera augšdaļas labajā pusē, ādas un acu baltumu iekrāsošanos dzeltenā krāsā, šķidrums uzkrāšanos vēderā, ķermeņa masas palielināšanos, izmaiņas aknu rādītājos asinīs;
- ādas vai acu baltumu dzelte, ko izraisa aknu darbības vai asinsrades traucējumi;
- ādas apsārtums;
- niezoša āda;
- orgānu mazspēja.

*Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):*

- aknu mazspēja;
- Bada-Kiari sindroms, kas ietver sāpes vēdera augšdaļas labajā pusē, patoloģiski lielas aknas, un/vai šķidrums uzkrāšanos vēderā, kas saistīta ar asiņu recekļiem aknās. Simptomi var būt arī slikta dūša un/vai vemšana.

*Biežums nav zināms (biežumu pēc pieejamiem datiem nevar noteikt):*

- intersticiāla pneimonija (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtināta elpošanu);
- zarnu iekaisums, kas saistīts ar balto asins šūnu samazinātu skaitu;
- urīnpūšļa iekaisums, ko izraisa urīnpūšļa asiņošana.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt MYLOTARG**

MYLOTARG tiek glabāts slimnīcā vai klīnikā veselības aprūpes speciālistu uzraudzībā.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

**Neatvērti flakoni:** uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.



**Pagatavots un atšķaidīts šķīdums:** pasargāt pagatavotos un atšķaidītos MYLOTARG šķīdumus no gaismas. Šķīdumi jāizlieto nekavējoties. Nesasaldēt pagatavoto vai atšķaidīto šķīdumu!

Ja šķīdums netiek izmantots nekavējoties:

- pēc pagatavošanas oriģinālo flakonu var uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C) līdz 16 stundām vai istabas temperatūrā (līdz 30 °C) līdz 3 stundām;
- atšķaidīto šķīdumu var uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C) līdz 18 stundām un istabas temperatūrā (līdz 30 °C) līdz 6 stundām. Atļautais laiks uzglabāšanai istabas temperatūrā (līdz 30 °C) ietver laiku, kas nepieciešams atšķaidīta šķīduma pagatavošanai, līdzsvarošanai, ja vajadzīgs, un ievadišanai pacientam. Maksimālais laiks no atšķaidīta šķīduma pagatavošanas līdz ievadišanai nedrīkst pārsniegt 24 stundas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pirms ievadišanas pamanāt daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet ārstam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko MYLOTARG satur**

- Aktīvā viela ir gemtuzumaba ozogamicīns.
- Viens flakons satur 5 mg gemtuzumaba ozogamicīna.
- Pēc pagatavošanas katrs ml koncentrētā šķīduma satur 1 mg gemtuzumaba ozogamicīna.
- Citas sastāvdaļas ir dekstrāns 40, saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāts (bezūdens). Skatīt 2. punktu “MYLOTARG satur nātriju”.

### **MYLOTARG ārējais izskats un iepakojums**

MYLOTARG ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai. Tas ir pieejams baltas līdz gandrīz baltas masas vai pulvera veidā.

Katrā kastītē ir 1 dzintarkrāsas stikla flakons ar gumijas aizbāzni un gofrētu apvalku ar noņemamu vāciņu.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930, Zaventem  
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

## Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

### Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Pagatavošanas un atšķaidīšanas procedūrās izmantojiet atbilstošu aseptisku metodi. MYLOTARG ir jutīgs pret gaismu un pagatavošanas, atšķaidīšanas un ievadīšanas laikā jāsaugā no ultravioletās gaismas iedarbības.

#### *Pagatavošana*

- Aprēķiniet vajadzīgo MYLOTARG devu (mg).
- Pirms pagatavošanas flakonam apmēram 5 minūtes jāatrodas istabas temperatūrā (līdz 30 °C). Lai iegūtu 1 mg/ml gemtuzumaba ozogamicīna vienreizējas lietošanas šķīduma, izšķīdiniet katra 5 mg flakona saturu 5 ml ūdens injekcijām.
- Uzmanīgi groziet flakonu, lai veicinātu izšķīšanu. Nekratiet.
- Pārbaudiet, vai pagatavotais šķīdums nesatur sīkas daļiņas un nav mainījis krāsu. Pagatavotais šķīdums var saturēt mazas baltas līdz gandrīz baltas, necaurspīdīgas vai caurspīdīgas un amorfas vai šķiedrām līdzīgas daļiņas.
- MYLOTARG nesatur bakteriostatiskus konservantus.
- Ja pagatavoto šķīdumu nevar izlietot nekavējoties, to var 16 stundas uzglabāt oriģinālajā flakonā ledusskapī (2 °C – 8 °C temperatūrā) vai līdz 3 stundām istabas temperatūrā (līdz 30 °C). Saugāt no gaismas un nesasaldēt.

#### *Atšķaidīšana*

- Aprēķiniet nepieciešamo pagatavotā šķīduma tilpumu, kas nepieciešams, lai iegūtu attiecīgo devu, ņemot vērā pacienta ķermeņa virsmas laukumu. Izmantojot šļirci, izvelciet šo tilpumu no flakona. MYLOTARG flakoni satur 5 mg zāļu bez pārpildes. Pēc izšķīdināšanas, iegūstot koncentrāciju 1 mg/ml un ievērojot norādījumus, flakonā izvilkšanai ir pieejami 4,5 mg (4,5 ml) satura. Saugāt no gaismas. Iznīciniet sagatavotā šķīduma daudzumu, kas atlicis flakonā.
- Devas jāsauc koncentrācijā no 0,075 mg/ml līdz 0,234 mg/ml, ievērojot tālāk sniegtos norādījumus.
  - Devas, kas mazākas nekā 3,9 mg, jāsaugā ievadīšanai ar šļirci. Ievelciet sagatavoto MYLOTARG šķīdumu šļircē ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, iegūstot galīgo koncentrāciju no 0,075 mg/ml līdz 0,234 mg/ml. Saugāt no gaismas.
  - Devas, kas lielākas nekā vai vienādas ar 3,9 mg, jāatšķaida šļircē vai intravenozās sistēmas maisā, kur atrodas attiecīgā tilpuma 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, lai nodrošinātu galīgo koncentrāciju no 0,075 mg/ml līdz 0,234 mg/ml. Saugāt no gaismas.
- Lai samaisītu atšķaidīto šķīdumu, uzmanīgi apgrieziet otrādi infūzijas tvertni. Nekratiet.

- Pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām MYLOTARG šķīdums nekavējoties jāievada infūzijas veidā. Ja tas netiek izmantots nekavējoties, atšķaidīto šķīdumu var uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C) līdz 18 stundām un istabas temperatūrā (līdz 30 °C) līdz 6 stundām. Atļautais laiks istabas temperatūrā (līdz 30 °C) ietver laiku, kas nepieciešams atšķaidītā šķīduma pagatavošanai, līdzsvarošanai, ja vajadzīgs, un ievadīšanai pacientam. Maksimālais laiks no atšķaidīta šķīduma pagatavošanas līdz ievadīšanai nedrīkst pārsniegt 24 stundas. Sargāt no gaismas un nesasaldēt.
- Ieteicams, lai infūzijas tvertne ir izgatavota no polivinilhlorīda (PVH) ar DEHP, etilēna vinilacetāta (EVA) vai poliolefīna (polipropilēns un/vai polietilēns).

#### *Ievadīšana*

- Atšķaidītais šķīdums ir jāfiltrē. MYLOTARG infūzijai ir jāizmanto ievadīšanas sistēmā integrēts zemas proteīnu piesaistes 0,2 mikronu poliētersulfona (PES) filtrs.
- Ja devas tiek ievadītas ar šļirci, jāizmanto infūzijas caurulītes ar mazu diametru (mikrokanālu) un integrētu zemas proteīnu piesaistes 0,2 mikronu poliētersulfona (PES) filtru.
- Infūzijas laikā intravenozais maiss vai šļirces ir jāšargā no gaismas, izmantojot gaismu (tajā skaitā ultravioleto gaismu) bloķējošu pārsegu. Infūzijas caurulīte nav jāšargā no gaismas.
- Ievadiet atšķaidīto šķīdumu infūzijas veidā 2 stundu laikā. Infūzija jāpabeidz, pirms beidzas atļautais atšķaidītā šķīduma 6 stundu uzglabāšanas laiks istabas temperatūrā (līdz 30 °C). Ieteicams izmantot PVH (DEHP saturošas vai DEHP nesaturošas), poliuretāna vai polietilēna infūzijas caurulītes.

MYLOTARG nedrīkst sajaukt vai ievadīt infūzijas veidā ar citām zālēm.

#### *Likvidēšana*

- Jāizmanto pretvēža zālēm paredzētās toksisko atkritumu iznīcināšanas procedūras.