

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MYLOTARG 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten sisältää 5 mg gemtutsumabi-otsogamisiinia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.6) konsentraattiliuos sisältää 1 mg/ml gemtutsumabi-otsogamisiinia.

Gemtutsumabi-otsogamisiini on vasta-ainekonjugoitu solunsalpaaja (antibody-drug conjugate, ADC). Se koostuu CD33-antigeeniin kohdentuvasta monoklonaalisesta vasta-aineesta (hP67.6; yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu IgG4:n kappa-isotyypin humanisoitu immunoglobuliini, joka on valmistettu nisäkässoluviljelmän NS0-soluissa), joka on yhdistetty kovalenttisesti sytotoksiseen N-asetyyli-gamma-kalikeamisiiniin.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valkoinen tai lähes valkoinen kakku tai jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

MYLOTARG on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä daunorubisiinin ja sytarabiinin kanssa 15-vuotiaille tai tätä vanhemmille potilaille aiemmin hoitamattoman *de novo* CD33-positiivisen akuutin myelooisen leukemian (AML) hoitoon lukuun ottamatta akuuttia promyelosyyttistä leukemiaa (APL) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

MYLOTARG tulee antaa syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa hoitopaikassa, jossa täydellinen elvytysvälineistö on heti saatavilla.

MYLOTARG-valmistetta tulee käyttää vain intensiiviseen induktiosolunsalpaajahoitoon soveltuville potilaille.

Infuusioon liittyvien oireiden lieventämiseksi suositellaan esilääkitystä kortikosteroidilla, antihistamiinilla ja parasetamolilla 1 tunti ennen tämän valmisteiden antoa (ks. kohta 4.4).

Tuumorilyysioireyhtymään liittyvän hyperurikemian kehittyminen on pyrittävä estämään asianmukaisin toimin, joita ovat esimerkiksi nesteytys ja hyperurikemiaa estävän lääkkeen tai muiden hyperurikemian hoitoon tarkoitettujen aineiden anto (ks. kohta 4.4).

Annostus

Induktio

Suosittelut MYLOTARG-annos on 3 mg/m²/annos (enintään yksi 5 mg:n injektiopullo) 2 tunnin infuusiona päivinä 1, 4 ja 7. Potilaalle annetaan myös 60 mg/m²/vrk daunorubisiinia 30 minuutin infuusiona päivinä 1–3 ja 200 mg/m²/vrk sytarabiinia jatkuvana infuusiona päivinä 1–7.

Jos tarvitaan toinen induktio, MYLOTARG-valmistetta ei tule antaa toisen induktiohoidon aikana. Toisen induktiosyklin aikana annetaan vain daunorubisiinia ja sytarabiinia seuraavina suositusannostuksina: 35 mg/m²/vrk daunorubisiinia päivinä 1 ja 2 ja 1 g/m² sytarabiinia 12 tunnin välein päivinä 1–3.

Konsolidaatio

Jos potilas saavuttaa induktion jälkeen täydellisen remission (complete remission [CR] = alle 5 % blasteja normosellulaarisessa luuytimessä, absoluuttinen neutrofiilimäärä [B-Neut] yli 1,0 × 10⁹ solua/l, perifeerisen veren verihiutalemäärä vähintään 100 × 10⁹/l ilman verensiirtoa), suositellaan enintään 2 konsolidaatiohoitoa seuraavasti: laskimonsisäinen daunorubisiini (60 mg/m² päivänä 1 [ensimmäinen hoitokuuri] tai päivinä 1 ja 2 [toinen hoitokuuri]), laskimonsisäinen sytarabiini (1 g/m² 12 tunnin välein 2 tunnin infuusiona päivinä 1–4) ja laskimonsisäinen MYLOTARG (3 mg/m²/annos 2 tunnin infuusiona enintään enimmäisannoksena [yksi 5 mg:n injektiopullo] päivänä 1).

Taulukko 1. MYLOTARG-annostusohjelmat yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa

Hoito	MYLOTARG	daunorubisiini	sytarabiini
Induktio ^a	3 mg/m ² /annos (enintään yksi 5 mg:n injektiopullo) päivinä 1, 4 ja 7	60 mg/m ² /vrk päivinä 1–3	200 mg/m ² /vrk päivinä 1–7
Toinen induktio (tarvittaessa)	MYLOTARG-valmistetta ei tule antaa toisen induktiohoidon aikana.	35 mg/m ² /vrk päivinä 1–2	1 g/m ² 12 tunnin välein päivinä 1–3
1. konsolidaatio ^{a,b}	3 mg/m ² /annos (enintään yksi 5 mg:n injektiopullo) päivänä 1	60 mg/m ² /vrk päivänä 1	1 g/m ² 12 tunnin välein päivinä 1–4
2. konsolidaatio ^{a,b}	3 mg/m ² /annos (enintään yksi 5 mg:n injektiopullo) päivänä 1	60 mg/m ² /vrk päivinä 1–2	1 g/m ² 12 tunnin välein päivinä 1–4

^a. Ks. tietoa annosmuutoksista taulukoista 3 ja 4.

^b. Jos potilas saavuttaa täydellisen remission (CR) induktion jälkeen.

Annoksen ja hoito-ohjelman muutokset

Hoito-ohjelman muuttaminen hyperleukosytoosin vuoksi

Jos AML:aan liittyy hyperleukosytoosi (leukosyyttimäärä $\geq 30 \times 10^9/l$), suositellaan perifeerisen veren valkosolumäärän pienentämiseksi sytoreduktiota joko leukafereesillä, suun kautta annettavalla hydroksiurealla tai sytarabiinilla, johon voidaan yhdistää hydroksiurea. Sytoreduktio tulee tehdä 48 tuntia ennen MYLOTARG-valmisteen antoa.

Jos leukoreduktio tehdään joko sytarabiinin ja hydroksiurean yhdistelmällä tai pelkällä sytarabiinilla aiemmin hoitamaton *de novo* hyperleukosyyttistä AML:aa sairastavalle potilaalle, joka saa

MYLOTARG-valmistetta osana yhdistelmähoitoa, hoito-ohjelmaa tulee muuttaa seuraavan taulukon 2 mukaisesti:

Taulukko 2. Hoito-ohjelman muuttaminen hoidettaessa hyperleukosytoosia sytarabiinilla

Hoito	MYLOTARG	daunorubisiini	sytarabiini	hydroksiurea
Induktio ^a	3 mg/m ² /annos (enintään yksi 5 mg:n injektiopullo) päivinä 3, 6 ja 9	60 mg/m ² /vrk päivinä 3–5	200 mg/m ² /vrk päivinä 1–7	Päivä 1 (tavanomaisen hoitokäytännön mukaan)

Ks. taulukosta 1 konsolidaatiohoidon annossuositukset.

^a. Ks. lisätietoa annosmuutoksista taulukoista 3 ja 4.

Annosmuutos hättävien vaikutusten vuoksi

Yksittäisen potilaan MYLOTARG-annosta on suositeltavaa muuttaa turvallisuus- ja siedettävyyssyistä (ks. kohta 4.4). Joidenkin hättävien vaikutusten hoito voi vaatia annostelun tilapäistä keskeyttämistä tai MYLOTARG-hoidon pysyvää lopettamista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Taulukossa 3 on esitetty ohjeet annosmuutoksiin hematologisen toksisuuden vuoksi ja taulukossa 4 ei-hematologisen toksisuuden vuoksi.

Taulukko 3. Annosmuutokset hematologisen toksisuuden vuoksi

Hematologinen toksisuus	Annosmuutokset
Pitkittynyt trombosytopenia (Verihiutalemäärä < 100 × 10 ⁹ /l konsolidaatiohoidon suunniteltuna aloituspäivänä)	<ul style="list-style-type: none"> • Siirrä konsolidaatiohoidon aloitusta. • Jos verihiutalemäärä korjaantuu arvoon ≥ 100 × 10⁹/l 14 päivän kuluessa konsolidaatiohoidon suunnitellusta aloituspäivämäärästä: aloita konsolidaatiohoito (ks. ohjeet taulukosta 1). • Jos verihiutalemäärä korjaantuu arvoon ≥ 50 × 10⁹/l – < 100 × 10⁹/l 14 päivän kuluessa konsolidaatiohoidon suunnitellusta aloituspäivämäärästä: MYLOTARG-hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ja konsolidaatiohoitona tulee antaa vain daunorubisiinia ja sytarabiinia. • Jos verihiutalemäärä ei korjaannu arvoon ≥ 50 × 10⁹/l 14 päivän kuluessa, konsolidaatiohoitoa tulisi arvioida uudelleen ja potilaan tila on uudelleenarvioitava luuydinaspiraatin avulla.
Pitkittynyt neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> • Jos neutrofiilimäärä ei korjaannu arvoon > 0,5 × 10⁹/l 14 päivän kuluessa konsolidaatiohoidon suunnitellusta aloituspäivämäärästä (hematologinen toipuminen 14 päivän kuluessa edellisestä syklistä), keskeytä MYLOTARG (älä anna MYLOTARG-valmistetta konsolidaatiosykleissä).

Taulukko 4. Annosmuutokset ei-hematologisen toksisuuden vuoksi

Ei-hematologinen toksisuus	Annosmuutokset
VOD	Keskeytä MYLOTARG (ks. kohta 4.4).
Bilirubiini $> 2 \times \text{ULN}$ ja ASAT ja/tai ALAT $> 2,5 \times \text{ULN}$	Siirrä MYLOTARG-hoitoa, kunnes bilirubiini on jälleen $\leq 2 \times \text{ULN}$ ja ASAT ja ALAT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ ennen jokaista annosta. Harkitse suunnitellun annoksen jättämistä väliin, jos arvojen korjaantuminen peräkkäisten infuusioiden välillä viivästyy yli 2 päivää.
Infuusioon liittyvät reaktiot	Keskeytä infuusio ja aloita asianmukainen lääketieteellinen hoito oireiden vaikeusasteen mukaan. Potilasta on tarkkailtava, kunnes merkit ja oireet ovat hävinneet kokonaan ja infuusiota voidaan jatkaa. Harkitse hoidon pysyvää lopettamista, jos infuusioreaktio on vaikea tai henkeä uhkaava (ks. kohta 4.4).
Muut vaikeat tai henkeä uhkaavat ei-hematologiset toksisuudet	Siirrä MYLOTARG-hoitoa, kunnes toksisuuden vaikeusaste lievittyy korkeintaan vaikeusasteelle lievä. Harkitse suunnitellun annoksen jättämistä väliin, jos arvojen korjaantuminen peräkkäisten infuusioiden välillä viivästyy yli 2 päivää.

Lyhenteet: ALAT = alaniiniaminotransferaasi, ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, ULN = normaalin vaihteluvälin yläraja, VOD = maksan veno-okklusiivinen tauti.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Aloitussannosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle, jos bilirubiini $\leq 2 \times$ normaalin vaihteluvälin yläraja (ULN) ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)/alaniiniaminotransferaasi (ALAT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$. Siirrä MYLOTARG-hoitoa, kunnes bilirubiini on korjaantunut $\leq 2 \times \text{ULN}$ ja ASAT ja ALAT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ ennen jokaista annosta (ks. taulukko 4, kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle. MYLOTARG-hoitoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. MYLOTARG ei poistu elimistöstä munuaisten kautta. Sen farmakokinetiikkaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ei tunneta (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille (≥ 65 -vuotiaille) potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

MYLOTARG-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 15 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot löytyvät kohdista 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta mitään annostussuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

MYLOTARG annetaan laskimoon, ja se on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen antoa (ks. kohta 6.6). Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon pitoisuuteen 1 mg/ml, injektiopullosta saatava määrä on 4,5 mg (4,5 ml). Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu liuos annetaan 2 tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon tarkassa kliinisessä seurannassa, johon kuuluu sydämen syketiheyden, verenpaineen ja ruumiinlämmön tarkkailu. MYLOTARG-valmistetta ei tule antaa laskimoon nopeana tai hyvin nopeana boluksena (ks. kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Maksatoksisuus, mukaan lukien maksan veno-okklusiivinen tauti (VOD)

MYLOTARG-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu maksatoksisuutta, mukaan lukien henkeä uhkaavaa ja toisinaan kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa ja maksan veno-okklusiivista tautia (VOD) (ks. kohta 4.8).

Mahdollisten riskitekijöiden analyysin perusteella VOD:n riski on suurentunut aikuispotilailla, jotka ovat saaneet MYLOTARG-hoitoa monoterapiana joko ennen kantasolusiirtoa (HSCT) tai sen jälkeen, sekä potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

VOD-riskin vuoksi potilasta on tarkkailtava tiiviisti VOD:n merkkien ja oireiden varalta. Näitä voivat olla muun muassa ALAT-, ASAT-, bilirubiini- ja alkalisin fosfataasin arvojen suureneminen (määritettävä ennen jokaista MYLOTARG-annosta), hepatomegalia (mahdollisesti kivulias), nopea painonnousu ja askites. Pelkkää bilirubiiniarvoa seuraamalla ei ehkä tunnisteta kaikkia potilaita, joilla on VOD-riski. Jos potilaan maksa-arvoissa ilmenee poikkeamia, maksa-arvoja ja maksatoksisuuden kliinisiä merkkejä ja oireita tulisi seurata tiheämmin. Jos potilas siirtyy kantasolusiirtoon, maksa-arvoja tulee seurata tarkoin kantasolusiirron jälkeen asianmukaisella tavalla. Varmaa yhteyttä ei todettu VOD:n ja kantasolusiirron ajankohdan välillä, kun suurempia MYLOTARG-annoksia käytettiin monoterapiana; ALFA-0701-tutkimuksessa suositeltiin kuitenkin pitämään viimeisen MYLOTARG-annoksen jälkeen 2 kuukauden tauko ennen kantasolusiirtoa.

Maksatoksisuuden merkkien ja oireiden hoito voi vaatia annostelun tilapäistä keskeyttämistä tai MYLOTARG-hoidon lopettamista (ks. kohta 4.2). Jos VOD ilmaantuu, MYLOTARG-hoito tulee lopettaa ja potilasta tulee hoitaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaan.

Infuusioon liittyvät reaktiot (myös anafylaksia)

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin infuusioon liittyviä reaktioita, myös anafylaksiaa (ks. kohta 4.8). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kuolemaan johtaneita infuusioreaktioita. Infuusioon liittyvien reaktioiden merkkejä ja oireita voivat olla kuume ja vilunväristykset ja harvemmin hypotensio, takykardia ja hengitysoireet, joita voi ilmetä antoa seuraavien ensimmäisten 24 tunnin aikana. MYLOTARG-infuusio on annettava tarkassa kliinisessä seurannassa, johon kuuluu syketiheyden, verenpaineen ja ruumiinlämmön tarkkailu. Esilääkitystä kortikosteroidilla, antihistamiinilla ja parasetamolilla suositellaan 1 tunti ennen MYLOTARG-valmisteen antoa (ks. kohta 4.2). Infuusio on keskeytettävä heti, jos viitteitä vaikeasta reaktiosta ilmenee, etenkin hengenahdistusta, bronkospasmi tai kliinisesti merkittävä hypotensio. Potilasta on tarkkailtava, kunnes merkit ja oireet ovat hävinneet kokonaan. Hoidon lopettamista on harkittava vakavasti, jos potilaalle kehittyy anafylaksian merkkejä tai oireita, mukaan lukien vaikeita hengitysoireita tai kliinisesti merkittävää hypotensiota (ks. kohta 4.2).

Myelosuppressio

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu neutropeniaa, trombosytopeniaa, anemiaa, leukopeniaa, kuumeista neutropeniaa, lymfopeniaa ja pansytopeniaa. Osa tapauksista on ollut henkeä uhkaavia tai johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8). Neutropenian yhteydessä voi ilmetä komplikaatioina infektioita ja trombosytopenian yhteydessä verenvuotoreaktioita. Infektioita ja verenvuotoreaktioita on raportoitu, ja osa tapauksista oli henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia.

Ennen jokaista MYLOTARG-annosta tulisi määrittää täydellinen verenkuvaa. Potilasta on tarkkailtava hoidon aikana infektion ja verenvuodon merkkien ja oireiden tai myelosuppression muiden vaikutusten varalta. Potilasta on tarkkailtava hoidon aikana ja sen jälkeen tavanomaisin kliinisin ja laboratoriotutkimuksin.

MYLOTARG-annostelua voidaan joutua siirtämään tai hoito voidaan joutua lopettamaan pysyvästi vaikean infektion, verenvuodon tai myelosuppression muiden vaikutusten, mukaan lukien vaikean neutropenian tai pitkittyneen trombosytopenian, hoitamiseksi (ks. kohta 4.2).

Tuumorilyysioireyhtymä

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu tuumorilyysioireyhtymää (ks. kohta 4.8). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kuolemaan johtaneita tuumorilyysioireyhtymän tapauksia, joita on komplisoanut akuutti munuaisten vajaatoiminta. Tuumorilyysioireyhtymän kehittymisriskin pienentämiseksi hyperleukosyyttistä AML:aa sairastavilla potilailla tulisi ennen MYLOTARG-valmisteen antoa harkita leukoreduktiota hydroksiurealla tai leukafereesillä, jotta perifeerisen veren valkosolumäärä saadaan alle arvon $30 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.2).

Potilasta on tarkkailtava tuumorilyysioireyhtymän merkkien ja oireiden varalta ja hoidettava tavanomaisen lääketieteellisen käytännön mukaisesti. Tuumorilyysiin liittyvän hyperurikemian kehittyminen on pyrittävä estämään asianmukaisin keinoin, kuten nesteytyksellä ja hyperurikemiaa estävien lääkkeiden (kuten allopurinolin) tai muiden hyperurikemian hoidossa käytettävien aineiden (kuten rasburikaasin) avulla.

Sytogeneettisesti suuren riskin AML

MYLOTARG-valmisteen teho on osoitettu AML-potilailla, joilla on sytogeneettisesti pieni tai keskisuuri riski, mutta tehon määrään suuren riskin potilailla liittyy epävarmuutta. Kun MYLOTARG-valmistettä käytetään yhdessä daunorubisiin ja sytarabiinin kanssa äskettäin diagnosoidun *de novo* AML:n hoitoon, sytogeneettisen testauksen tulosten valmistuttua tulee harkita, onko kyseisen potilaan kohdalla MYLOTARG-hoidon jatkamisesta mahdollisesti saatava hyöty riskejä suurempi (ks. kohta 5.1).

Ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, ja tällaisten naisten kumppaneita on kehotettava käyttämään kahta tehokasta raskauden ehkäisy menetelmää MYLOTARG-hoidon aikana ja vähintään 7 kuukautta (naiset) tai 4 kuukautta (miehet) viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste voidaan valmistella edelleen antoa varten natriumia sisältäviin liuoksiin (ks. kohdat 4.2 ja 6.6), mikä pitää ottaa huomioon potilaan kaikista lähteistä saamassa natriumin kokonaismäärässä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

MYLOTARG-valmisteella ei ole tehty kliinisiä lääkeyhteisvaikutustutkimuksia. Katso kohdasta 5.2 *in vitro* -tutkimusten saatavilla olevat tiedot.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskaudenehkäisy miehillä ja naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava välttämään raskaaksi tuloa MYLOTARG-hoidon aikana.

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, ja tällaisten naisten kumppaneita on kehotettava käyttämään kahta tehokasta raskaudenehkäisymenetelmää MYLOTARG-hoidon aikana ja vähintään 7 kuukautta (naiset) tai 4 kuukautta (miehet) viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja gemtutsumabi-otsogamisiin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

MYLOTARG-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei äidin mahdollisesti saama hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti koituva riski. Sikiölle mahdollisesta aiheutuvasta vaarasta on kerrottava raskaana oleville naisille, gemtutsumabi-otsogamisiin-hoidon aikana raskaaksi tuleville potilaille ja hoitoa saaville miespotilaille, joiden kumppani tulee raskaaksi hoidon aikana.

Imetys

Ei ole tietoa gemtutsumabi-otsogamisiin tai sen metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon tai vaikutuksista rintaruokittuun lapseen tai maidontuotantoon. Koska MYLOTARG-hoito aiheuttaa rintaruokituille lapsille haittavaikutusten riskin, hoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisesta ei saa imettää (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Tietoja potilaiden hedelmällisyydestä ei ole saatavilla. Prekliinisten löydösten perusteella gemtutsumabi-otsogamisiin hoito voi vaarantaa miehen ja naisen hedelmällisyyden (ks. kohta 5.3). Sekä miesten että naisten tulisi saada ennen hoitoa tietoa toimenpiteistä hedelmällisyyden säilyttämiseksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

MYLOTARG-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita tulisi kehottaa varovaisuuteen autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä, sillä MYLOTARG-hoidon aikana voi ilmetä väsymystä, heitehuimausta ja päänsärkyä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

MYLOTARG-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili perustuu tietoihin, jotka on saatu akuuttia myelooista leukemiaa sairastaneista potilaista ALFA-0701-yhdistelmähoitotutkimuksessa, monoterapiatutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Yhdistelmähoitotutkimuksesta saatua turvallisuustietoa valikoiduista hoidon aikana ilmenneistä haittatapahtumista (kaikkien vaikeusasteiden verenvuodot, kaikkien vaikeusasteiden VOD ja vaikeat infektiot) pidetään tärkeimpänä MYLOTARG-valmisteen turvallisuusprofiilin ymmärtämisen kannalta. Kaikki edellä mainitut hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat on arvioitu lääkkeestä aiheutuneiksi

haittavaikutuksiksi. Johtuen edellä kuvatusta suppeasta tietojenkeruusta yhdistelmähoitotutkimuksen laboratoriotulokset on sisällytetty taulukkoon 5. Haittavaikutusten täydellistä karakterisointia varten tiedot haittavaikutuksista fraktioimattomalla hoito-ohjelmalla tehdyistä monoterapiatutkimuksista (tutkimukset 201/202/203) ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista on esitetty taulukossa 6 ja tiedot fraktioidulla hoito-ohjelmalla tehdystä monoterapiatutkimuksesta B1761031 on esitetty jäljempänä olevassa kohdassa.

ALFA-0701-yhdistelmähoitotutkimuksessa kliinisesti merkittäviä vakavia haittavaikutuksia olivat maksatoksisuus, mukaan lukien VOD (3,8 %), verenvuoto (9,9 %), vaikea infektio (41,2 %) ja tuumorilyysioireyhtymä (1,5 %). Monoterapiatutkimuksissa (tutkimukset 201/202/203) kliinisesti merkittäviä vakavia haittavaikutuksia olivat myös infuusioon liittyvät reaktiot (2,5 %), trombosytopenia (21,7 %) ja neutropenia (34,3 %). Monoterapiatutkimuksessa B1761031 kliinisesti merkittäviin vakaviin haittavaikutuksiin kuuluivat infektio (30,0 %), kuumeinen neutropenia (22,0 %), kuume (6,0 %), verenvuoto (4,0 %), trombosytopenia (4,0 %), anemia (2,0 %) ja takykardia (2,0 %).

Yhdistelmähoitotutkimuksessa yleisimmät (> 30 %) haittavaikutukset olivat verenvuoto ja infektio. Monoterapiatutkimuksissa (tutkimukset 201/202/203) yleisimpiin (> 30 %) haittavaikutuksiin kuuluivat kuume, pahoinvointi, infektio, vilunväristykset, verenvuoto, oksentelu, trombosytopenia, väsymys, päänsärky, stomatiitti, ripuli, vatsakipu ja neutropenia. Monoterapiatutkimuksessa B1761031 yleisimpiin (> 30 %) haittavaikutuksiin kuuluivat infektio (50,0 %), kuumeinen neutropenia (40,0 %) ja verenvuoto (32,0 %).

Yhdistelmähoitotutkimuksessa hoidon pysyvään lopettamiseen yleisimmin (≥ 1 %) johtaneet haittavaikutukset olivat trombosytopenia, VOD, verenvuoto ja infektio. Monoterapiatutkimuksissa (tutkimukset 201/202/203) hoidon pysyvään lopettamiseen yleisimmin (≥ 1 %) johtaneet haittavaikutukset olivat infektio, verenvuoto, monielinvaurio ja VOD. Monoterapiatutkimuksessa B1761031 hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat infektio ja kuume.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin seuraavan käytännön mukaan: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5. Valikoidut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat MYLOTARG-hoitoa yhdistelmähoitotutkimuksessa (ALFA-0701)**

Elinjärjestelmä Esiintymistiheys Suositeltu termi	MYLOTARG + daunorubisiini + sytarabiini (n = 131)		daunorubisiini + sytarabiini (n = 137)	
	Kaikki vaikeusasteet	Vaikeusaste 3/4	Kaikki vaikeusasteet	Vaikeusaste 3/4
	%	%	%	%
Infektiot				
<i>Hyvin yleiset</i>				
Infektio ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Verisuonisto				
<i>Hyvin yleiset</i>				
Verenvuoto ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Maksa ja sappi				
<i>Yleiset</i>				
Maksan veno-okklusiivinen tauti ^c	4,6	2,3	1,5	1,5
Tutkimukset***				
<i>Hyvin yleiset</i>				
Alentunut hemoglobiini	100	86,2	100	89,7
Pienentynyt verihiutalemäärä	100	100	100	100
Pienentynyt valkosolumäärä	100	100	99,3	99,3
Pienentynyt lymfosyyttien (absoluuttinen) määrä	98,5	90,7	97,8	89,6
Pienentynyt neutrofiilimäärä	97,7	96,1	98,5	97,0
Hyperglykemia	92,0	19,2	91,1	17,8
Suurentunut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)	89,2	14,0	73,9	9,0
Pidentynyt protrombiiniaika	84,8	3,3	89,1	0
Aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika pidentynyt	80,0	6,4	57,5	5,5
Suurentunut alkalinen fosfataasi	79,7	13,3	68,9	5,3
Suurentunut alaniiniaminotransferaasi (ALAT)	78,3	10,9	81,3	15,7
Suurentunut veren bilirubiini	51,6	7,1	50,8	3,8
Hyperurikemia	32,5	2,6	28,5	0

Lyhenne: n = potilaiden lukumäärä.

* Mukaan lukien kuolemaan johtanut.

** Tässä äskettäin diagnosoitua AML:aa koskeneessa tutkimuksessa kerättiin vain valikoituja turvallisuustietoja.

*** Esiintymistiheys perustuu laboratorioarvoihin (vaikeusaste NCI CTCAE v4.03 mukaan)

^a Infektio kattaa seuraavat: sepsis ja bakteremia (53,4 %), sieni-infektio (15,3 %), alahengitystieinfektio (5,3 %), bakteeri-infektio (9,2 %), maha-suolikanavan infektio (8,4 %), ihoinfektio (2,3 %) ja muut infektiot (28,4 %).

^b Verenvuoto kattaa seuraavat: keskushermoston verenvuoto (3,1 %), maha-suolikanavan yläosan verenvuoto (33,6 %), maha-suolikanavan alaosan verenvuoto (17,6 %), ihonalainen verenvuoto (60,3 %), muu verenvuoto (64,9 %) ja nenäverenvuoto (62,6 %).

^c Maksan veno-okklusiivinen tauti kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: veno-okklusiivinen tauti ja maksan veno-okklusiivinen tauti*.

Taulukko 6. Haittavaikutukset MYLOTARG-monoterapiatutkimuksissa* ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen**

Elinjärjestelmä <i>Esiintymistiheys</i> Suositteltu termi	Kaikki vaikeusasteet %	Vaikeusaste 3/4 %
Infektiot		
<i>Hyvin yleiset</i>		
Infektio ^a	68,2	32,8
Veri ja imukudos		
<i>Hyvin yleiset</i>		
Kuumainen neutropenia	19,1	11,6
Trombosytopenia ^b	48,4	48,0
Neutropenia ^c	30,3	29,2
Anemia ^d	27,1	24,2
Leukopenia ^e	26,7	26,7
<i>Yleiset</i>		
Pansytopenia ^f	5,0	4,3
Lymfopenia ^g	3,6	3,2
Immuunijärjestelmä		
<i>Yleiset</i>		
Infuusioon liittyvä reaktio ^h	7,6	3,6
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
<i>Hyvin yleiset</i>		
Hyperglykemia ⁱ	11,2	6,9
Ruokahalun heikkeneminen	27,1	6,1
<i>Yleiset</i>		
Tuumorilyysioireyhtymä ^{**}	2,5	1,8
Hermosto		
<i>Hyvin yleiset</i>		
Päänsärky	38,3	12,3
Sydän		
<i>Hyvin yleiset</i>		
Takykardia ^j	13,0	4,3
Verisuonisto		
<i>Hyvin yleiset</i>		
Verenvuoto ^{*k}	67,1	23,8
Hypotensio ^l	20,2	14,8
Hypertensio ^m	17,3	10,5
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
<i>Hyvin yleiset</i>		
Hengenahdistus ⁿ	27,4	12,6
<i>Tuntematon</i>		
Interstitiaalinen keuhkokuume [*]		
Ruoansulatuselimistö		
<i>Hyvin yleiset</i>		
Oksentelu	60,6	33,6
Ripuli	33,9	14,8
Vatsakipu ^o	33,2	7,2
Pahoinvointi	71,1	39,3
Stomatiitti ^p	36,1	12,3
Ummetus	25,3	5,0
<i>Yleiset</i>		
Askites	2,9	0,4
Dyspepsia	8,7	1,1
Esofagiitti	1,8	0,7
<i>Tuntematon</i>		
Neutropeeninen koliitti [*]		
Maksa ja sappi		
<i>Hyvin yleiset</i>		
Transaminaasien nousu ^q	24,5	18,8
Hyperbilirubinemia ^r	13,0	10,5

Elinjärjestelmä Esiintymistiheys Suositteltu termi	Kaikki vaikeusasteet %	Vaikeusaste 3/4 %
<i>Yleiset</i>		
VOD ^{*s}	2,9	1,1
Hepatomegalia	2,5	0,7
Keltaisuus	2,2	1,1
Maksan poikkeava toiminta ^t	2,5	1,4
Suurentunut gamma-glutamyltransferaasi	1,8	0,7
<i>Melko harvinaiset</i>		
Maksan vajaatoiminta ^{**}	0,4	0,4
Budd-Chiarin oireyhtymä [#]	0,4	0,4
Iho ja ihonalainen kudος		
<i>Hyvin yleiset</i>		
Ihottuma ^u	19,9	5,8
<i>Yleiset</i>		
Punoitus ^v	9,4	2,2
Kutina	5,4	0,4
Munuaiset ja virtsatiet		
<i>Tuntematon</i>		
Vuotava kystiitti [*]		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
<i>Hyvin yleiset</i>		
Kuume ^w	82,7	52,3
Edeema ^x	21,3	3,2
Väsymys ^y	41,2	11,2
Vilunväristykset	67,9	17,3
<i>Yleiset</i>		
Monielinvaurio [*]	2,2	0,7
Tutkimukset		
<i>Hyvin yleiset</i>		
Suurentunut veren laktaattihydrogenaasi	16,6	7,2
<i>Yleiset</i>		
Suurentunut veren alkalinen fosfataasi	8,7	6,1

* Mukaan lukien kuolemaan johtanut.

** Mukaan lukien kuolemaan johtaneet haittavaikutukset valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

*** MYLOTARG uusiutuneen AML:n hoidossa (9 mg/m²) (tutkimukset 201/202/203).

Yksittäistapauksia.

a. Infektio kattaa seuraavat: sepsis ja bakteremia (25,6 %), sieni-infektio (10,5 %), alahengitystieinfektio (13,0 %), ylähengitystieinfektio (4,3 %), bakteeri-infektio (3,6 %), virusinfektio (24,2 %), maha-suolikanavan infektio (3,3 %), ihoinfektio (7,9 %) ja muut infektiot (19,5 %). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu myös (esiintymistiheydeltään tuntemattomia) keuhkojen sieni-infektioita, mukaan lukien keuhkojen mykoosi ja Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume^{*}, ja bakteeri-infektioita, mukaan lukien Stenotrophomonas-infektio.

b. Trombosytopenia kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: pienentynyt verihäntämäärä ja trombosytopenia^{*}.

c. Neutropenia kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: neutropenia, granulositytopenia ja pienentynyt neutrofiilimäärä.

d. Anemia kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: anemia ja pienentynyt hemoglobiini.

e. Leukopenia kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: leukopenia ja pienentynyt valkosolunäärä.

f. Pansytopenia kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: pansytopenia ja luuytimen vajaatoiminta.

g. Lymfopenia kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: lymfopenia ja pienentynyt lymfosyyttimäärä.

h. Infuusioon liittyvä reaktio kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: infuusioon liittyvä reaktio, urtikaria, yliherkkyys, bronkospasmi, lääkeyliherkkyys ja urtikaria pistokohdassa[#].

i. Hyperglykemia kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: hyperglykemia ja suurentunut verensokeri[#].

j. Takykardia kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: takykardia, sinustakykardia, nopeutunut sykettiheys[#] ja supraventrikulaarinen takykardia[#].

k. Verenvuoto kattaa seuraavat: keskushermoston verenvuoto (5,1 %), maha-suolikanavan yläosan verenvuoto (21,3 %), maha-suolikanavan alaosan verenvuoto (15,2 %), ihonalainen verenvuoto (28,5 %), muu verenvuoto (32,9 %) ja nenäverenvuoto (28,5 %).

l. Hypotensio kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: hypotensio ja alentunut verenpaine.

m. Hypertensio kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: hypertensio ja suurentunut verenpaine.

n. Hengenahdistus kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: hengenahdistus ja rasisushengenahdistus.

o. Vatsakipu kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävä tunne vatsassa ja vatsan aristus.

- ^p. Stomatiitti kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: limakalvotulehdus, suunielun kipu, stomatiitti, suun haavautuminen, suukipu, suun limakalvojen rakkulointi, aftainen stomatiitti, kielen haavautuminen, kielikipu, suun limakalvojen punoitus, kielitulehdus[#] ja suunielun rakkulointi[#].
- ^q. Transaminaasiarvojen nousu kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: transaminaasiarvojen nousu, maksasoluvaurio, suurentunut alaniiniaminotransferaasi, suurentunut aspartaattiaminotransferaasi ja suurentuneet maksaentsyymit.
- ^r. Hyperbilirubinemia kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: suurentunut veren bilirubiini ja hyperbilirubinemia.
- ^s. Maksan VOD kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: veno-okklusiivinen tauti ja maksan veno-okklusiivinen tauti^{*#}.
- ^t. Maksan epänormaali toiminta kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset ja maksan epänormaali toiminta.
- ^u. Ihottuma kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: ihottuma, ihotulehdus[#], allerginen ihottuma[#], bulloosinen ihottuma, kosketusihottuma, hilseilevä ihotulehdus[#], lääkkeen aiheuttama toistopunoittuma, allerginen kutina[#] ja punoittava ihottuma[#], makulaarinen ihottuma[#], makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma, vesikulaarinen ihottuma[#].
- ^v. Punoitus kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: katetrointikohdan punoitus, punoitus ja infuusiokohdan punoitus[#].
- ^w. Kuume kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: kuume, ruumiinlämmön nousu ja hypertermia.
- ^x. Edeema kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: edeema, kasvojen edeema, perifeerinen edeema, kasvojen turvotus, yleistynyt turvotus ja periorbitaalinen edeema.
- ^y. Väsymys kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: väsymys, voimattomuus, letargia ja huonovointisuus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maksatoksisuus, mukaan lukien maksan veno-okklusiivinen tauti (VOD)

Yhdistelmähoitotutkimuksessa kerättiin tietoa VOD:sta ja maksaan liittyvien laboratorioarvojen poikkeamista. Maksatoksisuuden lukeutuvien haittavaikutusten karakterisoinnissa on hyödynnetty myös monoterapiatutkimuksia.

Yhdistelmähoitotutkimuksessa (n = 131) VODia raportoitiin 6 potilaalla (4,6 %) hoidon aikana tai sen jälkeen; 2 (1,5 %) näistä reaktioista johti kuolemaan (ks. taulukko 5). Näistä VOD-reaktioista 5 (3,8 %) ilmeni 28 päivän kuluessa jostakin gemtutsumabi-otsogamisiiniannoksesta. Yksi VOD-tapahtuma ilmeni yli 28 päivän kuluttua viimeisestä gemtutsumabi-otsogamisiiniannoksesta; tämä tapahtuma ilmeni muutaman päivän kuluttua kantasolusiirron esihoidon aloittamisesta. Mediaaniaika viimeisestä gemtutsumabi-otsogamisiiniannoksesta VOD:n ilmenemiseen oli 9 päivää (vaihteluväli: 2–298 päivää). VOD:ia raportoitiin myös yhdistelmähoitotutkimuksen vertailuhaarassa 2 potilaalla, jotka saivat solunsalpaajahoidon jälkeen uusiutuneeseen AML:aan jatkohoitona MYLOTARG-valmistetta. Näillä molemmilla potilailla VOD ilmeni vasta yli 28 päivän kuluttua gemtutsumabi-otsogamisiinihoidon viimeisestä annoksesta. Toisella näistä potilaista VOD ilmeni 25 päivää hoito seuranneen kantasolusiirron jälkeen.

Monoterapiatutkimuksessa B1761031 VOD-tapahtumia ei raportoitu yhdelläkään potilaalla. Yhdellä potilaalla (2,0 %) oli kuitenkin kuolemaan johtanut kapillaarivuoto-oireyhtymä, jonka oireet olivat vastaavia VOD:n kanssa (askites ja hyperbilirubinemia). Vaikeusasteen 3 maksaan liittyviä haittatapahtumia olivat suurentunut gammaglutamyyli transferaasipitoisuus (4,0 %), suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (2,0 %), suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (2,0 %), hypoalbuminemia (2,0 %) ja suurentunut transaminaasipitoisuus (2,0 %). Yhdelläkään potilaalla ei ollut vaikeusasteen 4 tai 5 maksatoksisuutta.

Mahdollisten riskitekijöiden analyysin mukaan VOD kehittyi 2,6 kertaa todennäköisemmin (95 %:n luottamusväli: 1,448–4,769) fraktioimatonta MYLOTARG-hoitoa monoterapiana saaneille aikuispotilaille ja potilaille, jotka olivat saaneet kantasolusiirron ennen gemtutsumabi-otsogamisiinihoitoa, verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet kantasolusiirtoa ennen gemtutsumabi-otsogamisiinihoitoa. VOD ilmeni 2,9 kertaa todennäköisemmin (95 %:n luottamusväli: 1,502–5,636) potilaille, jotka olivat saaneet kantasolusiirron gemtutsumabi-otsogamisiinihoidon jälkeen, verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet kantasolusiirtoa gemtutsumabi-otsogamisiinihoidon jälkeen. VOD kehittyi 8,7 kertaa todennäköisemmin (95 %:n luottamusväli: 1,879–39,862) potilaille, joilla oli keskivaikea/vaikea maksan vajaatoiminta lähtötilanteessa, verrattuna potilaisiin, joilla tällaista ei ollut lähtötilanteessa.

Potilaita tulee seurata maksatoksisuuden varalta kohdassa 4.4 suositellulla tavalla. Maksatoksisuuden merkkien ja oireiden hoito voi vaatia valmisteen annostelun keskeyttämisen tai MYLOTARG-hoidon lopettamisen (ks. kohta 4.2).

Myelosuppressio

Yhdistelmähoitotutkimukseen osallistuneilla potilailla oli aiemmin hoitamaton *de novo* AML, jota hoidettiin fraktioiduilla gemtutsumabi-otsogamisiiniannoksilla yhdessä solunsalpaajien kanssa. Vaikeusasteen 3/4 leukosyyttien vähenemistä havaittiin 131 potilaalla (100 %), neutrofiilien 124 potilaalla (96,1 %) ja verihiutaleiden 131 potilaalla (100 %).

Induktiovaiheessa verihiutalemäärä korjaantui 109 potilaalla (83,2 %) arvoon $50 \times 10^9/l$ ja 99 potilaalla (75,6 %) arvoon $100 \times 10^9/l$. Verihiutalemäärä korjaantui 34 päivässä (mediaani) arvoon $50 \times 10^9/l$ ja 35 päivässä (mediaani) arvoon $100 \times 10^9/l$. Ensimmäisen konsolidaatiovaiheen aikana verihiutalemäärä korjaantui 92 potilaalla (94,8 %) arvoon $50 \times 10^9/l$ ja 71 potilaalla (73,2 %) arvoon $100 \times 10^9/l$. Verihiutalemäärä korjaantui 32 päivässä (mediaani) arvoon $50 \times 10^9/l$ ja 35 päivässä (mediaani) arvoon $100 \times 10^9/l$. Toisen konsolidaatiovaiheen aikana verihiutalemäärä korjaantui 80 potilaalla (97,6 %) arvoon $50 \times 10^9/l$ ja 70 potilaalla (85,4 %) arvoon $100 \times 10^9/l$. Verihiutalemäärä korjaantui 36,5 päivässä (mediaani) arvoon $50 \times 10^9/l$ ja 43 päivässä (mediaani) arvoon $100 \times 10^9/l$.

Hoitoon vastanneista potilaista (CR, täydellinen remissio ja CRp, täydellinen remissio ilman täydellistä trombosyyttien korjautumista) 22 potilaalla (20,4 %) ilmeni trombosytopeniaa, jossa verihiutalemäärä pysyi arvossa $< 50 \times 10^9/l$ hoidon aloittamisen jälkeen 45 päivää. Pitkittynyttä trombosytopeniaa sairastavien potilaiden lukumäärä pysyi suhteellisen samana eri hoitovaiheissa (induktiovaiheessa 8 potilasta [7,4 %], ensimmäisessä konsolidaatiovaiheessa 8 potilasta [8,5 %] ja toisessa konsolidaatiovaiheessa 10 potilasta [13,2 %]).

Induktiovaiheessa neutrofiilimäärä korjaantui dokumentoidusti 121 potilaalla (92,4 %) B-Neut-arvoon $0,5 \times 10^9/l$ ja 118 potilaalla (90,1 %) arvoon $1,0 \times 10^9/l$. Neutrofiilimäärän korjaantumisen edellä mainittuihin arvoihin kesti 25 päivää (mediaani). Hoidon ensimmäisessä konsolidaatiovaiheessa neutrofiilimäärä korjaantui 94 potilaalla (96,9 %) arvoon $0,5 \times 10^9/l$ ja 91 potilaalla (94 %) arvoon $1,0 \times 10^9/l$. Neutrofiilimäärä korjaantui 21 päivässä (mediaani) arvoon $0,5 \times 10^9/l$ ja 25 päivässä (mediaani) arvoon $1,0 \times 10^9/l$. Hoidon toisen konsolidaatiovaiheen aikana neutrofiilimäärä korjaantui 80 potilaalla (97,6 %) arvoon $0,5 \times 10^9/l$ ja 79 potilaalla (96,3 %) arvoon $1,0 \times 10^9/l$. Neutrofiilimäärä korjaantui 22 päivässä (mediaani) arvoon $0,5 \times 10^9/l$ ja 27 päivässä (mediaani) arvoon $1,0 \times 10^9/l$.

Yhdistelmähoitotutkimukseen osallistuneilla potilailla ($n = 131$) oli aiemmin hoitamaton *de novo* AML, jota hoidettiin fraktioiduilla gemtutsumabi-otsogamisiiniannoksilla yhdessä solunsalpaajien kanssa. Tässä tutkimuksessa 102 potilaalla (77,9 %) ilmeni vaikeita (vaikeusasteen ≥ 3) infektiota (syy-yhteydestä riippumatta). Yhden potilaan (0,8 %) raportoitiin kuolleen hoitoon liittyneen septisen sokin vuoksi. Kuolemaan johtanut vaikea infektio raportoitiin 2 potilaalla (1,53 %) MYLOTARG-ryhmässä ja 4 potilaalla (2,92 %) vertailuryhmässä.

Yhdistelmähoitotutkimuksessa ($n = 131$) raportoitiin kaikkien vaikeusasteiden verenvuotoreaktioita 118 potilaalla (90,1 %) ja vaikeusasteen 3/4 verenvuotoreaktioita 27 potilaalla (20,6 %). Yleisimmät vaikeusasteen 3 verenvuotoreaktiot olivat verioksennus (3,1 %), veriyskä (3,1 %) ja verivirtsaisuus (2,3 %). Vaikeusasteen 4 verenvuotoreaktioita raportoitiin 4 potilaalla (3,1 %) (maha-suolikanavan verenvuoto, verenvuoto ja 2 potilaalla keuhkorakkuloiden verenvuoto). Kuolemaan johtaneita verenvuotoreaktioita raportoitiin 3 potilaalla (2,3 %) (aivojen verenpurkauma, kallonsisäinen verenpurkauma ja kovakalvonalainen verenpurkauma).

Monoterapiatutkimuksessa B1761031 ($n = 50$) vaikeusasteen 3/4 infektiota raportoitiin 10 potilaalla (20 %). Yleisimmin ($\geq 5,0$ %) raportoituja vaikeusasteen 3/4 infektiota olivat sepsis ja keuhkokuume, joita kumpaakin todettiin 3 potilaalla (6,0 %). Kuudella (6) potilaalla (12,0 %) oli vaikeusasteen 5 infektio (sepsis 4 potilaalla [8,0 %], epätyypillinen keuhkokuume ja COVID-19-koronavirustautiin liittyvä keuhkokuume, joita kumpaakin 1 potilaalla [2,0 %]). Kaikkien vaikeusasteiden verenvuototapahtumia raportoitiin 16 potilaalla (32,0 %). Vaikeusasteen 3/4 verenvuototapahtumia

esiintyi 2 potilaalla (4,0 %) (vaikeusasteen 3 mahaverenvuotoa ja vaikeusasteen 4 traumaattista kallonsisäistä verenvuotoa, joita kumpaakin 1 potilaalla). Kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia ei raportoitu.

Vaikean infektion, verenvuodon tai myelosuppression muiden vaikutusten, mukaan lukien vaikean neutropenian tai pitkittyneen trombosytopenian, hoito voi vaatia valmisteen annostelun siirtämistä tai MYLOTARG-hoidon pysyvää lopettamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Immunogeenisyys

Kaikkien muiden terapeuttisten proteiinien tavoin tämä valmiste voi olla immunogeeninen.

Monoterapiatutkimuksessa B1761031 viidelläkymmenellä (50) uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta CD33-positiivista AML:aa sairastavalla aikuispotilaalla arvioitiin MYLOTARG-valmisteen lääkevasta-aineita elektrokemiluminesenssin menetelmällä (ECL). Potilaille, joiden näytteistä todettiin lääkevasta-aineita, kehitettiin soluperusteinen määrittäminen MYLOTARG-valmistetta neutraloivien vasta-aineiden mittaamiseksi.

Lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus oli 6 (12,0 %), ja neutraloivien vasta-aineiden ilmaantuvuus oli 1 (2,0 %). Lääkevasta-aineiden esiintymisellä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eikä kliinisesti merkittäviä vaikutuksia hP67.6-kokonaisvasta-aineiden tai konjugoituneen kalikeamisiin farmakokinetiikkaan. Yhdelläkään potilaalla ei esiintynyt anafylaksiaa, yliherkkyyttä eikä muita lääkevasta-aineisiin liittyviä kliinisiä jälkiseurauksia. Ei todettu näyttöä, että lääkevasta-aineiden esiintymisellä olisi suora yhteys johonkin mahdolliseen turvallisuusongelmaan.

Lääkevasta-aineiden toteaminen riippuu suuresti käytetyn testin herkkyydestä ja tarkkuudesta. Vasta-ainepositivisuuden ilmaantuvuuteen testissä voivat vaikuttaa useat tekijät, mukaan lukien testimenetelmä, verenkierrossa olevat gemtutsumabi-otsogamisiinipitoisuudet, näytteen käsittely, näytteenoton ajoitus, samanaikaiset hoidot ja perussairaus. Näistä syistä vasta-aineiden ilmaantuvuuden vertailu gemtutsumabi-otsogamisiin ja muiden valmisteiden välillä voi olla harhaanjohtavaa.

Pediatriset potilaat

Aiemmin hoitamaton AML

MYLOTARG-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 15-vuotiaiden nuorten aiemmin hoitamattoman AML:n hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Päätyneessä satunnaistetussa vaiheen 3 pediatrisessa AAML0531-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) selvitettiin gemtutsumabi-otsogamisiin yhdistämistä intensiiviseen ensilinjan hoitoon 0–29-vuotiailla lapsilla (93,7 % potilaista < 18 vuotta) ja nuorilla aikuisilla (6,3 % potilaista) (yhteensä n = 1 063), joilla oli vastadiagnosoitu *de novo* AML. Gemtutsumabi-otsogamisiin turvallisuusprofiilin todettiin olevan samankaltainen kuin tutkimuksissa, joissa aikuispotilaiden *de novo* AML:aa hoidettiin gemtutsumabi-otsogamisiin ja intensiivisen solunsalpaajahoidon yhdistelmällä. Gemtutsumabi-otsogamisiin optimaalista annosta pediatrisille potilaille ei ole kuitenkaan varmistettu, koska AAML0531-tutkimuksen toisen tehostamisjakson aikana annetun toisen gemtutsumabi-otsogamisiinannoksen jälkeen neutrofiilimäärän korjaantuminen pitkittyi (> 59 päivää) useammalla gemtutsumabi-otsogamisiiniryhmän potilaalla kuin vertailuryhmän potilaalla (21,0 % vs 11,5 %), ja enemmän potilaita kuoli remission aikana (5,5 % vs 2,8 %).

Uusiutunut tai hoitoon vastaamaton AML

MYLOTARG-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden uusiutuneen tai hoitoon vastaamattoman AML:n hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.1 ja 4.2).

Taulukossa 7 on esitetty turvallisuutta koskevat tulokset MYLOTARG-hoitoa pediatriisilla potilailla arvioineiden tutkimusten systemaattisesta kirjallisuuskatsauksesta.

Taulukko 7. MYLOTARG-hoitoa saaneiden uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta AML:aa sairastavien pediatristen potilaiden turvallisuutta koskevat tulokset systemaattisesta kirjallisuuskatsauksesta

	Monoterapia						Yhdistelmähoito ^a					
	Fraktioitu ^b MYLOTARG-annostus			Fraktioimaton ^b MYLOTARG-annostus			Fraktioitu ^b MYLOTARG- annostus			Fraktioimaton ^b MYLOTARG-annostus		
	Tutki- muste n lkm	N tutki- musta kohden (vaihte- luväli)	Esiin- tyvyys ^c (%)	Tutki- musten lkm	N tutki- musta kohden (vaihte- luväli)	Esiin- tyvyys (%)	Tutki- musten lkm	N tutki- musta kohden (vaihte- luväli)	Esiin- tyvyys (%)	Tutki- musten lkm	N tutki- musta kohden (vaihte- luväli)	Esiin- tyvyys (%)
VOD	1	6	0	10	5–30	6,8	2	3–17	0	5	5–84	4,4
VOD kantasolusiir- ron jälkeen	Ei raportoitu			5	4–14	19,1	2	3–8	0	2	12–28	14,7
Kuolema^d	1	6	0	4	6–29	10,8	Ei raportoitu			3	5–45	6,5
Infektio	5 tutkimusta; N tutkimusta kohden (vaihteluväli) 12–30; 28,4 %						4 tutkimusta; N tutkimusta kohden (vaihteluväli) 12–84; 42,2 %					
Myelosuppre- ssio^e	Kaikissa tutkimuksissa lähes kaikilla potilailla (> 90 %) ilmeni myelosuppressio											

a. Kun MYLOTARG annettiin yhdistelmähoitona, sytarabiini oli tutkittavan yhdistelmän osana 8 tutkimuksessa 9:stä.
b. Fraktioitu annostus viittaa MYLOTARG-annokseen 3 mg/m² päivinä 1, 4, 7. Fraktioimaton annostus viittaa MYLOTARG-hoitoon (kokonaisannoksen vaihteluväli 1,8 mg/m² – 9 mg/m²) 2 kertaa hoitosykliissä vähintään 14 päivän välein.
c. Esiintyvyydet kaikissa tutkimuksissa arvioitiin käyttäen käänteistä varianssipainotusta kiinteillä vaikutuksilla. Osuudet muunnettiin Freeman–Tukeyn kaksinkertaisella arcsin-muunnoksella ennen tutkimusten yhdistämistä, ja arvioitu yhdistetty esiintyvyys muunnettiin takaisin käyttäen tutkimuksen otoskokojen harmonista keskiarvoa.
d. 30 päivän kuluessa viimeisestä MYLOTARG-annoksesta.
e. Analysoiduissa tapauksissa mediaaniaika veriarvojen korjaantumiselle (määritelty verihitaleille arvoksi 20 x 10⁹/l tai 50 x 10⁹/l ja neutrofiileille arvoksi 0,5 x 10⁹/l) oli verihitaleilla 42–48 päivää ja neutrofiileilla 30–37 päivää.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisessä käytössä ei ole ilmoitettu yhtään MYLOTARG-yliannostustapausta. Yli 9 mg/m² -kerta-annoksia aikuisille ei ole tutkittu. MYLOTARG-yliannostusta tulee hoitaa yleisillä elintoimintoja tukevilla toimilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, muut monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FX02

Vaikutusmekanismi

Gemtutsumabi-otsogamisiini on CD33-antigeeniin kohdentuva vasta-ainekonjugoitu solunsalpaaja (ADC). Gemtutsumabi on humanisoitu immunoglobuliiniluokan G alatyypin 4 (IgG4) vasta-aine, joka tunnistaa spesifisesti ihmisen CD33-antigeenin. Valmisteen vasta-aineosa sitoutuu spesifisesti CD33-antigeeniin, joka on siaalihaposta riippuvainen adheesioproteiini. Sitä on myelooisten leukemiablastien ja myelomonosyyttisen solulinjan epäkypsien normaaliin solujen pinnalla, mutta ei normaaliin hematopoieettisten kantasolujen pinnalla. Valmisteen sisältämä pieni molekyyli, N-asetyyli-gamma-kalikeamisiini, on sytotoksinen puolisynteettinen luonnontuote. N-asetyyli-gamma-kalikeamisiini on yhdistetty kovalenttisesti vasta-aineeseen asetyyli-butyylili (4-(4-asetyyliifenoksi) butaanihappo) -linkkerin välityksellä. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että gemtutsumabi-otsogamisiinin aktiivisuus syöpää vastaan perustuu ADC:n vasta-aine-osan sitoutumiseen CD33-antigeeniä ilmentäviin syöpäsoluihin, sitä seuraavaan ADC/CD33-kompleksin siirtymiseen solun sisään (internalisaatio) ja N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidin vapautumiseen solun sisällä linkkerin hydrolyyttisen pilkkoutumisen myötä. N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidin aktivoituminen aiheuttaa DNA:n kaksoisjuosteiden katkoksia, mistä seuraa solusyklin pysähtyminen ja ohjelmoitu solukuolema.

Oletettavasti prosentuaalisesti suuren osan CD33-antigeenikohdista on saturoitettava, jotta kalikeamisiinin kulkeutuminen leukemiablasteihin olisi maksimaalista. Useissa yhdellä vaikuttavalla aineella tehdyissä tutkimuksissa on mitattu CD33:n saturoitumista MYLOTARG-annoksen jälkeen uusiutuneen ja hoitoon vastaamattoman AML:n hoidossa. Kaikissa tutkimuksissa havaittiin lähes maksimaalinen perifeerisen CD33:n saturaatio MYLOTARG-annoksen jälkeen kaikilla vähintään 2 mg/m² -annoksilla. Tämä viittaa siihen, että jo pieni gemtutsumabi-otsogamisiiniannos riittää sitomaan kaikki saatavilla olevat CD33-kohdat.

Kliininen teho ja turvallisuus

ALFA-0701-tutkimus aiemmin hoitamattomasta de novo AML:aa sairastavilla potilailla

MYLOTARG-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin MYLOTARG-valmisteella täydennettyä tavanomaista kahden solunsalpaajan daunorubisiin ja sytarabiinin (DA) induktiohoitoa pelkkään DA-induktiohoitoon. ALFA-0701-tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden oli oltava 50–70-vuotiaita ja sairastettava aiemmin hoitamattomasta *de novo* AML:aa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli akuutti promyelosyyttileukemia (APL, AML3), myelodysplastisesta oireyhtymästä (MDS) johtuva AML tai sekundaarinen AML.

Ensisijainen päätetapahtuma oli tapahtumavapaa elinaika (event-free survival, EFS). Toissijaiset päätetapahtumat olivat täydellisen remission (CR) ja täydellisen remission ilman täydellistä trombosyyttien korjautumista (CRp) saavuttaneiden osuudet, elinaika ilman taudin uusiutumista (relapse-free survival, RFS), kokonaiselinaika (overall survival, OS) ja DA-yhdistelmähoidon turvallisuus sekä MYLOTARG-valmisteen kanssa että ilman sitä.

Tähän tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 271 potilasta: 135 sai induktiohoitona 3+7 DA ja fraktioidusti 3 × 3 mg/m² MYLOTARG-annosta, ja 136 sai pelkästään 3+7 DA (ks. kohta 4.2). Tutkimuksessa sai antaa satunnaistamisryhmästä riippumatta toisen induktiohoidon DA-yhdistelmällä ilman MYLOTARG-valmistettä. Ryhmästä riippumatta niille potilaille, jotka eivät saaneet toista induktiohoitoa eivätkä saavuttaneet CR:ää induktion jälkeen, voitiin antaa idarubisiinista, sytarabiinista ja granulosityttikasvutekijästä (G-CSF) koostuva salvage-hoito.

Potilaille, jotka saavuttivat CR:n tai CRp:n, annettiin kaksi jaksoa konsolidaatiohoitoa tutkimuksen alussa tehdyn satunnaistamisen mukaan: daunorubisiin ja sytarabiinin yhdistelmä joko MYLOTARG-valmisteen kanssa tai ilman sitä. Remission saavuttaneet potilaat soveltuivat myös allogeeniseen kantasolujen siirtoon. Viimeisen MYLOTARG-annoksen ja kantasolusiirron välillä suositeltiin pitämään vähintään 2 kuukauden tauko.

Kaikki potilaat mukaan lukien mediaani-ikä oli 62 vuotta (vaihteluväli 50–70 vuotta), ja useimpien potilaiden (87,8 %) toimintakykyä kuvaava ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -pistemäärä oli lähtötilanteessa 0–1. Hoitoryhmät olivat lähtötilanteen ominaisuuksien suhteen tasapainossa sukupuolta lukuun ottamatta: MYLOTARG-ryhmässä oli enemmän miehiä (54,8 %) kuin pelkkää DA-hoitoa saaneessa ryhmässä (44,1 %). Kaiken kaikkiaan 59,0 %:lla potilaista oli osoitetusti pienen riskin/keskiriskin tauti NCCN (National Comprehensive Cancer Network) -riskiluokituksen mukaan ja 65,3 %:lla pienen riskin/keskiriskin tauti ELN (European LeukaemiaNet) 2010 -riskiluokituksen mukaan. CD33-ilmentymä AML-blasteissa määritettiin virtausytometrialla 194 potilaalta 271:stä (71,6 %). Virtausytometriatulokset harmonisoitiin paikallisista laboratorioanalyysistä. Muutamilla potilailla (13,7 %) CD33:n ilmentyminen oli heikkoa (alle 30 %:ssa blasteista).

Tutkimuksen ensisijaisen tavoite saavutettiin eli tutkimuksessa osoitettiin, että fraktioitujen MYLOTARG-annosten (3 annosta \times 3 mg/m²) lisääminen tavanomaiseen solunsalpaajainduktiohoitoon paransi aiemmin hoitamattomassa *de novo* AML:ssa EFS:ää tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävästi. Mediaani EFS oli 17,3 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 13,4–30,0) MYLOTARG-ryhmässä ja 9,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 8,1–12,0) pelkkää DA-hoitoa saaneessa ryhmässä; riskitehyyksien suhde (hazard ratio, HR) 0,562 (95 %:n luottamusväli: 0,415–0,762); 2-suuntainen p-arvo = 0,0002 log-rank-testillä. Taulukossa 8 on yhteenveto ALFA-0701-tutkimuksen tehoa koskevista tuloksista, ja kuvassa 1 on Kaplan-Meierin kuvaaja EFS:stä.

Taulukko 8. ALFA-0701-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset (mITT-populaatio)

	MYLOTARG + daunorubiini + sytarabiini	daunorubiini + sytarabiini
Tapahtumavapaa elinaika (tutkijan arvio)	n = 135	n = 136
Tapahtumia, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Mediaani EFS, kuukausia [95 %:n luottamusväli] ^a	17,3 [13,4–30,0]	9,5 [8,1–12,0]
2 vuoden EFS:n todennäköisyys [95 %:n luottamusväli] ^b	42,1 [32,9–51,0]	18,2 [11,1–26,7]
3 vuoden EFS:n todennäköisyys [95 %:n luottamusväli] ^b	39,8 [30,2–49,3]	13,6 [5,8–24,8]
Riskitehyyksien suhde [95 %:n luottamusväli] ^c	0,562 [0,415–0,762]	
p-arvo ^d	0,0002	
Elinaika ilman taudin uusiutumista (tutkijan arvio)	n = 110	n = 100
Tapahtumia, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Mediaani RFS, kuukausia [95 %:n luottamusväli] ^a	28,0 [16,3–NE]	11,4 [10,0–14,4]
Riskitehyyksien suhde [95 %:n luottamusväli] ^c	0,526 [0,362–0,764]	
p-arvo ^d	0,0006	
Kokonaiselinaika	n = 135	n = 136
Kuolemia, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Mediaani OS, kuukausia [95 %:n luottamusväli] ^a	27,5 [21,4–45,6]	21,8 [15,5–27,4]
Riskitehyyksien suhde [95 %:n luottamusväli] ^c	0,807 [0,596–1,093]	
p-arvo ^d	0,1646	
Vasteiden määrä (tutkijan arvio)	n = 135	n = 136
Kokonaisvaste % [95 %:n luottamusväli] ^e	81,5 [73,89–87,64]	73,5 [65,28–80,72]
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Riskiero [95 %:n luottamusväli] ^f	7,95 [-3,79–19,85]	

p-arvo ^g	0,1457
---------------------	--------

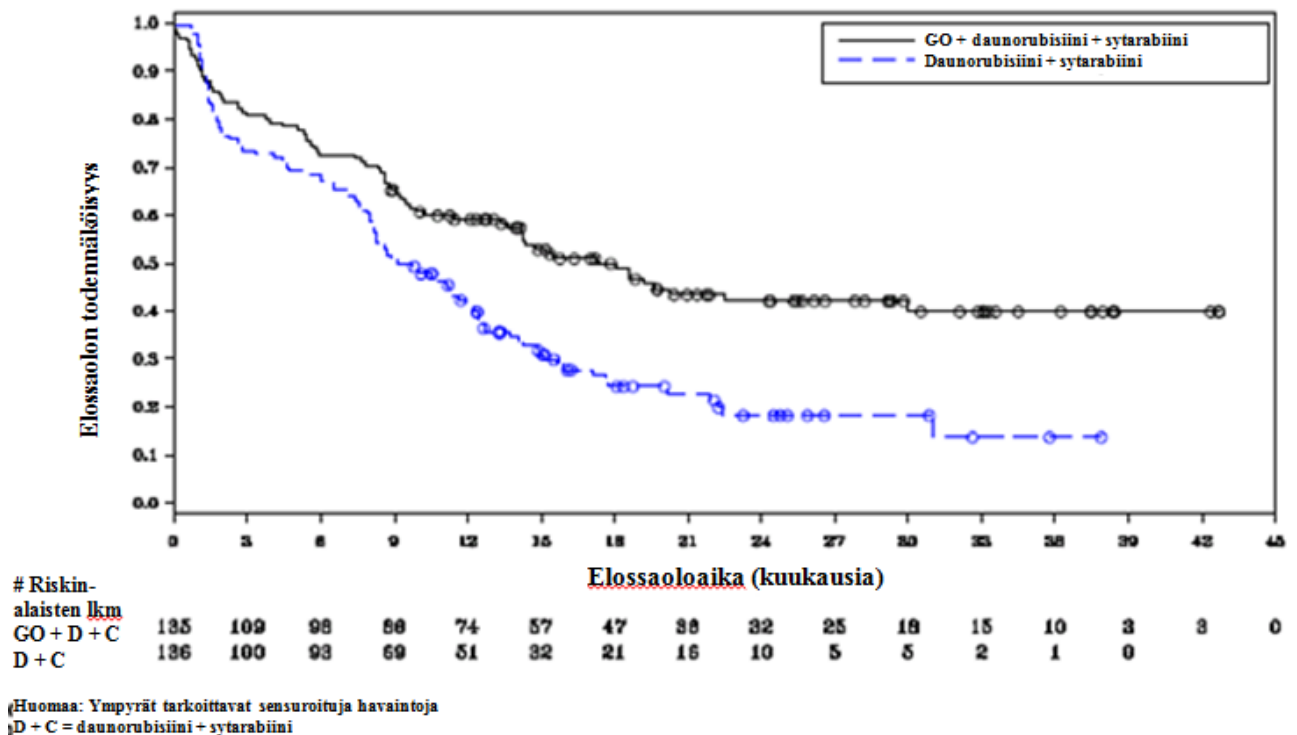
EFS:n ensisijaisen määritelmän mukaan: tapahtumien päivämäärät (induktion epäonnistuminen, taudin uusiutuminen tai kuolema) tutkijan arvon mukaan.

mITT-populaatioon kuuluivat kaikki satunnaistetut potilaat, paitsi ennen hoidon aloittamista osallistumissuostumuksensa peruneet. Potilaat analysoitiin alussa osoitetun satunnaistamisryhmän mukaan.

Lyhenteet: CR = täydellinen remissio, CRp = täydellinen remissio ilman täydellistä trombosyyttien korjaantumista, EFS = tapahtumavapaa elinaika, mITT = modifioitu hoitoaikkeen mukainen, n = lukumäärä, NE (not estimable) = ei arvioitavissa, OS = kokonaiselinaika, RFS = elinaika ilman taudin uusiutumista.

- Mediaani Kaplan-Meierin-menetelmällä arvioituna, luottamusväli perustuu Brookmeyerin ja Crowley'n menetelmään, jossa käytetty log-log-muunnosta.
- Arvioitu Kaplan-Meierin kuvaajan perusteella. Todennäköisyys (%) on laskettu rajatulomenetelmällä. Luottamusväli on laskettu elossaolon todennäköisyyden log-log-muunnoksesta normaalilla likiarviomenetelmällä ja Greenwoodin kaavalla.
- Coxin verrannollisten riskiteheyksien mallin perusteella vs daunorubisiini + sytarabiini.
- Log-rank-testin 2-suuntainen p-arvo.
- Vaste = CR + CRp.
- Kokonaisvasteen ero, luottamusväli perustuu Santnerin ja Snellin menetelmään.
- Fisherin eksakti testin perusteella.

Kuva 1. Tapahtumavapaan elinajan (tutkijan arvio) Kaplan-Meierin kuvaaja ALFA-0701-tutkimuksessa (mITT-populaatio)



Lyhenteet: C = sytarabiini, D = daunorubisiini, GO = gemtutsumabi-otsogamisiini, mITT = modifioidun hoitoaikkeen mukainen.

Käyttö sytogeneettisesti suuren riskin AML:ssa

ALFA-0701-tutkimuksen alaryhmäanalyyseissa MYLOTARG-valmisteen lisääminen tavanomaiseen yhdistelmäsolunsalpaajahoitoon ei parantanut EFS:ää sytogenetiikan perusteella suuren riskin potilasalaryhmässä (HR 1,11; 95 %:n luottamusväli: 0,63–1,95). EFS ja OS analysoituna sytogeneettisen riskiluokituksen ja sytogeneettisen/molekulaarisen riskiluokituksen mukaan on esitetty seuraavissa taulukoissa 9 ja 10.

Taulukko 9. Tapahtumavapaa elinaika (tutkijan arvio) AML-riskiluokitusten mukaan ALFA-0701-tutkimuksessa (mITT-populaatio)

	MYLOTARG + daunorubisiini + sytabiini	daunorubisiini + sytabiini
Sytogenetiikka (pieni riski/keskiriski), n	94	95
Tapahtumia, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Mediaani EFS, kuukausia [95 %:n luottamusväli] ^a	22,5 [15,5–NE]	11,6 [8,3–13,7]
Riskitiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli] ^b	0,460 [0,313–0,676]	
p-arvo ^c	< 0,0001	
Sytogenetiikka (suuri riski), n	27	30
Tapahtumia, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Mediaani EFS, kuukausia [95 %:n luottamusväli] ^a	4,5 [1,1–7,4]	2,8 [1,6–8,7]
Riskitiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli] ^b	1,111 [0,633–1,949]	
p-arvo ^c	0,7151	
ELN (pieni riski/keskiriski), n	86	91
Tapahtumia, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Mediaani EFS, kuukausia [95 %:n luottamusväli] ^a	22,5 [15,5–NE]	12,2 [8,5–14,3]
Riskitiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli] ^b	0,485 [0,325–0,724]	
p-arvo ^c	0,0003	
ELN (suuri riski), n	37	36
Tapahtumia, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Mediaani EFS, kuukausia [95 %:n luottamusväli] ^a	7,4 [3,7–14,3]	4,0 [1,7–8,6]
Riskitiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli] ^b	0,720 [0,430–1,205]	
p-arvo ^c	0,2091	

ALFA-0701-tutkimusta ei ollut suunniteltu siten, että sen avulla selvittäisiin prospektiivisesti MYLOTARG-valmisteesta saatavaa hyötyä alaryhmissä; analyysit on esitetty vain kuvailevassa tarkoituksessa.

EFS:n ensisijaisen määritelmän mukaan: tapahtumien päivämäärät (induktion epäonnistuminen, taudin uusiutuminen tai kuolema) tutkijan arvon mukaan.

mITT-populaatioon kuuluivat kaikki satunnaistetut potilaat, paitsi ennen hoidon aloittamista osallistumissuostumuksensa peruneet. Potilaat analysoitiin alussa osoitetun satunnaistamisryhmän mukaan.

Lyhenteet: AML = akuutti myeloinen leukemia, EFS = tapahtumavapaa elinaika, ELN = European LeukaemiaNet, mITT = modifioitu hoitoaikeen mukainen, n = lukumäärä, NE (not estimable) = ei arvioitavissa.

^a Mediaani Kaplan-Meierin-menetelmällä arvioituna, luottamusväli perustuu Brookmeyerin ja Crowleyen menetelmään, jossa käytetty log-log-muunnosta.

^b Coxin verrannollisten riskitiheyksien mallin perusteella vs daunorubisiini + sytabiini.

^c Log-rank-testin 2-suuntainen p-arvo.

Taulukko 10. Kokonaiselinaika AML-riskiluokitusten mukaan ALFA-0701-tutkimuksessa (mITT-populaatio)

	MYLOTARG + daunorubisiini + sytarabiini	daunorubisiini + sytarabiini
Sytogenetiikka (pieni riski/keskiriski), n	94	95
Kuolemia, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
Mediaani OS, kuukausia [95 %:n luottamusväli] ^a	38,6 [24,4–NE]	26,0 [18,9–39,7]
Riskitiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli] ^b	0,747 [0,511–1,091]	
p-arvo ^c	0,1288	
Sytogenetiikka (suuri riski), n	27	30
Kuolemia, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
Mediaani OS, kuukausia [95 %:n luottamusväli] ^a	12,0 [4,2–14,2]	13,5 [9,4–27,3]
Riskitiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli] ^b	1,553 [0,878–2,748]	
p-arvo ^c	0,1267	
ELN (pieni riski/keskiriski), n	86	91
Kuolemia, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
Mediaani OS, kuukausia [95 %:n luottamusväli] ^a	45,6 [25,5–NE]	26,9 [19,3–46,5]
Riskitiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli] ^b	0,730 [0,489–1,089]	
p-arvo ^c	0,1216	
ELN (suuri riski), n	37	36
Kuolemia, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
Mediaani OS, kuukausia [95 %:n luottamusväli] ^a	13,2 [7,0–18,5]	13,5 [10,8–19,8]
Riskitiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli] ^b	1,124 [0,677–1,867]	
p-arvo ^c	0,6487	

ALFA-0701-tutkimusta ei ollut suunniteltu siten, että sen avulla selvittäisiin prospektiivisesti MYLOTARG-valmisteesta saatavaa hyötyä alaryhmissä; analyysit on esitetty vain kuvailevassa tarkoituksessa.

mITT-populaatioon kuuluivat kaikki satunnaistetut potilaat, paitsi ennen hoidon aloittamista osallistumispuostumuksensa peruneet. Potilaat analysoitiin alussa osoitetun satunnaistamisryhmän mukaan.

AML = akuutti myeloinen leukemia, ELN = European LeukaemiaNet, mITT = modifioitu hoitoaikeen mukainen, n = lukumäärä, NE (not estimable) = ei arvioitavissa, OS = kokonaiselinaika

- Mediaani Kaplan-Meierin-menetelmällä arvioituna, luottamusväli perustuu Brookmeyerin ja Crowley'n menetelmään, jossa käytetty log-log-muunnosta.
- Coxin verrannollisten riskitiheyksien mallin perusteella vs daunorubisiini + sytarabiini.
- Log-rank-testin 2-suuntainen p-arvo.

Pediatriset potilaat

Aiemmin hoitamaton AML

Satunnaistetussa tutkimuksessa (COG AAML0531) arvioitiin tavanomaista solunsalpaajahoitoa sekä yksinään annettuna että yhdistelmänä MYLOTARG-valmisteen kanssa vastadiagnosoiduilla *de novo* AML lapsi- (93,7 % potilaista < 18 vuotta) ja nuorilla aikuispotilailla (6,3 % potilaista) (yhteensä n = 1 063). Keskimääräinen ikä oli 8,9 vuotta (vaihteluväli: 0–29 vuotta). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pelkästään tavanomaiset 5 solunsalpaajakuuria tai nämä kuurit ja 2 MYLOTARG-annosta (3 mg/m²/annos), siten että ensimmäinen annos annettiin ensimmäisen induktiohoidon aikana ja toinen annos toisen tehostamishoidon aikana. Tutkimus osoitti, että MYLOTARG-valmisteen lisääminen intensiiviseen solunsalpaajahoitoon paransi EFS:ää (3 vuotta: 50,6 % vs 44,0 %; HR 0,838; 95 %:n luottamusväli: 0,706–0,995; p = 0,0431) *de novo* AML:ssa uusiutumisen riskin pienenemisen ansiosta. MYLOTARG-ryhmässä oli myös viitteitä kokonaiselinaikan pidentymiseen, ei kuitenkaan

tilastollisesti merkitsevästi (3 vuotta: 72,4 % vs 67,6 %; HR 0,904; 95 %:n luottamusväli: 0,721–1,133; $p = 0,3799$). Toisaalta huomattiin, että toksisuus (remission jälkeinen toksinen kuolleisuus) lisääntyi pienen riskin AML-potilailla. Tämän katsottiin johtuvan pitkittyneestä neutropeniasta, joka ilmeni sen jälkeen, kun gemtutsumabi-otsogamisiinia annettiin toisen tehostamishoidon aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Kaiken kaikkiaan 29 potilasta (5,5 %) MYLOTARG-ryhmässä ja 15 potilasta (2,8 %) vertailuryhmässä kuoli remission aikana. Gemtutsumabi-otsogamisiinin optimaalista annosta pediatriisille potilaille ei näin ollen ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Uusiutunut tai hoitoon vastaamaton AML

MYLOTARG-hoidon arvioimiseksi pediatriisilla potilailla, jotka sairastivat uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta AML:aa, tehtiin systemaattinen kirjallisuuskatsaus näitä potilaita koskevista tutkimuksista. Katsaus käsitti 16 julkaistun artikkelin ja yhdysvaltalaisen tutkimuksen (US Expanded Access Study) 454 potilasta, jotka saivat MYLOTARG-hoitoa joko monoterapiana (kerta-annos tai fraktioitu annostus) tai yhdistelmähoitona (ks. kohta 4.8). Tutkimusten mediaanikoko oli 15 potilasta ja vaihteluväli 5–105 potilasta. Potilaiden ikä vaihteli 0 vuodesta (minimi) 22,3 vuoteen (maksimi), ja mediaani-ikä oli 8,7 vuotta hoitoajankohtana.

Suurin osa tutkimuksista toteutettiin erityislupakäyttönä (compassionate use) (70,6 %). MYLOTARG annettiin monoterapiana 47,1 %:ssa tutkimuksista, osana yhdistelmähoitoa 23,5 %:ssa tutkimuksista ja kumpanakin hoitomuotona 29,4 %:ssa tutkimuksista. MYLOTARG-kokonaisannostus vaihteli annoksesta 1,8 mg/m² annokseen 9 mg/m². Kun MYLOTARG annettiin yhdistelmähoitona, sytarabiiniin perustuvaa hoito-ohjelmaa käytettiin 8 tutkimuksessa 9:stä. 23,5 %:ssa tutkimuksista suurin osa potilaista sai fraktioituja (3 mg/m² päivinä 1, 4, 7) MYLOTARG-annoksia, kun taas 35,3 %:ssa tutkimuksista annetut annokset olivat suurempia kuin 3 mg/m². Useimmissa tutkimuksissa MYLOTARG annettiin induktiohoitona (82,4 %).

MYLOTARG-monoterapiassa vasteiden määrä (CR/CRp/CRi; tutkimusten painotettu keskiarvo) oli fraktioitua annostusta käytettäessä 33,3 % (1 tutkimus) ja fraktioimatonta annostusta käytettäessä 24,3 % (9 tutkimusta). Yhdistelmähoitossa vasteiden määrä oli fraktioimatonta MYLOTARG-annostusta käytettäessä 49,0 % (3 tutkimusta) ja fraktioitua MYLOTARG-annostusta käytettäessä 38,8 % (2 tutkimusta).

MYLOTARG-hoidon tunnettuihin haittatapahtumiin (myelosuppressio, infektiot, kaikki VOD-tapahtumat, VOD kantasolusiirron jälkeen ja kuolema) liittyvät turvallisuutta koskevat tiedot (ks. kohta 4.8 ja taulukko 7) ovat peräisin kirjallisuudesta.

Analyysia rajoittavia tekijöitä ovat mm. joidenkin tutkimusten pieni otoskoko, tutkimusten heterogeenisuus ja puuttuvat vertailutiedot tässä asetelmassa.

Sydämen elektrofysiologia

MYLOTARG-valmisteen vaikutusta korjattuun QT-aikaan arvioitiin monoterapiatutkimuksessa B1761031 viidelläkymmenellä (50) aikuisella potilaalla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon vastaamaton CD33-positiivinen AML. Plasman terapeuttisilla pitoisuuksilla QTcF-ajan suurin keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 5,10 ms (90 %:n luottamusväli: 2,15–8,06 ms). Yhdelläkään potilaalla maksimi QTcF-aika ei pidentynyt lähtötilanteesta > 60 ms, eikä yhdenkään potilaan QTcF-aika ollut > 480 ms. Yhdessä (1) tapauksessa samalla potilaalla oli sekä eteisvärinää (vaikeusaste 3) että supraventrikulaarista takykardiaa (vaikeusaste 3). Sydämen johtumiseen liittyviä vaikeusasteen 4 tai vaikeusasteen 5 haittatapahtumia ei raportoitu.

Pitoisuus–QTc-aika-analyysin perusteella odotettavissa oleva QTcF-ajan muutos (mediaani) lähtötilanteesta oli hP67.6-kokonaisvasta-aineen osalta 0,842 ms (95 %:n luottamusväli: -1,93–3,51 ms) plasmassa havaitulla keskimääräisellä C_{max}-arvolla. Konjugoitumattoman kalikeamisiin osalta QTcF-ajan odotettavissa oleva muutos (mediaani) lähtötilanteesta oli 0,602 ms (95 %:n luottamusväli: -2,17–2,72 ms) plasmassa havaitulla likimääräisellä C_{max}-arvolla, kun MYLOTARG-valmistetta annettiin suositellulla hoito-ohjelmalla.

5.2 Farmakokinetiikka

Gemtutsumabi-otsogamisiini on vasta-ainekonjugoitu solunsalpaaja. Se koostuu CD33-antigeeniin kohdentuvasta monoklonalisesta vasta-aineesta (hP67.6), joka on yhdistetty kovalenttisesti sytotoksiseen aineeseen, N-asetyyli-gamma-kalikeamisiiniin. Gemtutsumabi-otsogamisiinin farmakokinetiikka kuvataan määrittämällä vasta-aineen (hP67.6) farmakokineettiset ominaisuudet ja kalikeamisiinijohdosten konjugoitunut ja konjugoimaton määrä.

Kliiniset farmakokineettiset tiedot kerättiin monoterapiana annetun MYLOTARG-hoito-ohjelman jälkeen (3 mg/m², enintään yksi 5 mg:n injektio-pullo päivinä 1, 4, 7). Altistukset mitattiin useiden annosten jälkeen AUC₃₃₆- ja C_{max}-arvojen geometrisenä keskiarvona, ja mittaustulokset olivat: konjugoitunut kalikeamisiini 461 500 pg·h/ml ja 11 740 pg/ml ja hP67.6-kokonaisvasta-aine 26 820 ng·h/ml ja 585,6 ng/ml. Konjugoitumatonta kalikeamisiinia koskevia farmakokineettisiä tietoja ei esitetä, koska sen pysyvyyteen plasmassa liittyy epävarmuutta.

Jakautuminen

N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi sitoutuu *in vitro* noin 97-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi on *in vitro* P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. hP67.6-vasta-aineen kokonaisjakautumistilavuuden (V1:n [13,0 l] ja V2:n [6,91 l] summa) todettiin olevan potilailla noin 20 litraa.

Biotransformaatio

Gemtutsumabi-otsogamisiinin oletetaan metaboloituvan ensisijaisesti N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidin hydrolyyttisen vapautumisen kautta. *In vitro* -tutkimusten mukaan N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi metaboloituu suuressa määrin, ensisijaisesti disulfidiosan ei-entsymaattisen pelkistymisen kautta. Näin saatavien metaboliittien aktiivisuuden (sytotoksisuuden) odotetaan olevan merkittävästi heikentynyt.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus gemtutsumabi-otsogamisiiniin

N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi metaboloituu *in vitro* ensisijaisesti ei-entsymaattisen pelkistymisen kautta. Siksi gemtutsumabi-otsogamisiinin anto samanaikaisesti sytokromi P450:n (CYP) tai lääkeaineita metaboloivien uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi (UGT) -entsyymien estäjien tai induktorien kanssa ei todennäköisesti muuta altistusta N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidille.

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella gemtutsumabi-otsogamisiinin, hydroksiurean, daunorubisiinin ja sytarabiinin yhdistelmän ei ennusteta muuttavan hP67.6:n tai konjugoimattoman kalikeamisiinin farmakokinetiikkaa kliinisesti merkittävästi.

Gemtutsumabi-otsogamisiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Vaikutus CYP-substraatteihin

Kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi ja gemtutsumabi-otsogamisiini estivät vain vähän seuraavien CYP-entsyymien aktiivisuutta *in vitro*: CYP1A2, CYP2A6 (tutkittu vain gemtutsumabi-otsogamisiinilla), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5. Kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi ja gemtutsumabi-otsogamisiini indusivat vain vähän seuraavien CYP-entsyymien aktiivisuutta *in vitro*: CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4.

Vaikutus UGT-substraatteihin

Kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi esti vain vähän seuraavien UGT-substraattien aktiivisuutta *in vitro*: UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7.

Vaikutus lääkkeiden kuljetusproteiinien substraatteihin

Kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi esti vain vähän seuraavien kuljetusproteiinien aktiivisuutta *in vitro*: P-gp, rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP), sappisuolapumppu (BSEP), monilääkeresistenssiproteiini MRP2, monilääke- ja toksisten aineiden ekstruusioproteiini MATE1 ja MATE2K, orgaanisten anionien kuljettajat OAT1 ja OAT3, orgaanisten kationien kuljettaja OCT1 ja OCT2 ja orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidit OATP1B1 ja OATP1B3.

Vaikutus samanaikaisesti annettuihin solunsalpaajiin

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella gemtutsumabi-otsogamisiinin yhdistämisen daunorubisiinin ja sytarabiiniin ei ennusteta muuttavan näiden aineiden farmakokinetiikkaa kliinisesti merkittävästi.

Eliminaatio

Gemtutsumabi-otsogamisiinin farmakokinetiikkaa kuvasti hyvin kaksitilamalli, jossa on lineaariset ja aikariippuvaiset puhdistumakomponentit. MYLOTARG-valmistetta monoterapiana (3 mg/m², enintään yksi 5 mg:n injektio-pullo päivinä 1, 4, 7) saaneilla 50 potilaalla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon vastaamaton AML, hP67.6-kokonaisvasta-aineen puhdistuma oli 0,288 l/h ja terminaalisen eliminaation puoliintumisajaksi (t_{1/2}) arvioitiin 96,6 h.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Ikä, etninen tausta ja sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä, etninen tausta ja sukupuoli eivät vaikuttaneet merkittävästi gemtutsumabi-otsogamisiinin jakautumiseen elimistössä.

Maksan vajaatoiminta

Gemtutsumabi-otsogamisiinin käyttöä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole selvitetty varsinaisissa farmakokineettisissä tutkimuksissa.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lievän maksan vajaatoiminnan (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group [NCI ODWG] -työryhmän määritelmän mukaan) ei odoteta vaikuttavan gemtutsumabi-otsogamisiinin (hP67.6-vasta-aineen ja konjugoimattoman kalikeamisiinin) puhdistumaan. Analyysissa oli mukana 405 potilasta seuraavista maksan vajaatoiminnan NCI ODWG -luokista: lievä (B1, n = 58 ja B2, n = 19), keskivaikea (C, n = 6) tai normaali (n = 322) (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Gemtutsumabi-otsogamisiinin käyttöä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole selvitetty varsinaisissa farmakokineettisissä tutkimuksissa.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissa, jossa oli mukana 406 potilasta, gemtutsumabi-otsogamisiinin puhdistuma oli lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma (CrCl) 60–89 ml/min, n = 149) tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCl 30–59 ml/min, n = 47) sairastavilla samaa luokkaa kuin potilailla, joilla oli normaali munuaisten toiminta (CrCl ≥ 90 ml/min,

n = 209). Gemtutsumabi-otsogamisiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Populaatiomallinnuksen tulokset osoittivat, että gemtutsumabi-otsogamisiinin (hP67.6-vasta-aine ja konjugoimaton kalikeamisiini) farmakokineettinen käyttäytyminen on samankaltaista aikuisilla ja pediatrisilla AML-potilailla 9 mg/m² -annostusohjelmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annon toksisuus

Toksisuudet kohdistuivat pääasiassa maksaan, luuytimeen, imukudoselimiin, veriarvoihin (punasolumassan ja valkosolujen, lähinnä lymfosyyttien, määrän pieneneminen), munuaisiin, silmiin ja urosten ja naaraiden lisääntymiselimiin. Vaikutukset rotan maksaan, munuaisiin ja urosten lisääntymiselimiin sekä apinan imukudoksiin (altistuksella, joka oli AUC₁₆₈-arvon perusteella rotalla noin 18 kertaa ja apinalla 36 kertaa ihmisen kliininen altistus ihmiselle annetun kolmannen 3 mg/m² -annoksen jälkeen) olivat korjaantumattomia. Haitalliset vaikutukset naarasapinoiden lisääntymiselimiin ja silmiin todettiin 12 viikon tutkimuksessa (lisääntymiselimiin altistuksella, joka oli AUC₁₆₈-arvon perusteella noin 193 kertaa ja silmiin altistuksella, joka oli AUC₁₆₈-arvon perusteella noin 322 kertaa ihmisen kliininen altistus ihmiselle annetun kolmannen 3 mg/m² -annoksen jälkeen). Eläimillä todettujen korjaantumattomien löydösten merkitys ihmiselle on epäselvä. Eläimillä ei ole havaittu hermostovaikutuksia MYLOTARG-annostelun jälkeen. Rotalla havaittiin hermostomuutoksia muiden vasta-aine-kalikeamisiinikonjugaattien käytön yhteydessä.

Genotoksisuus

Gemtutsumabi-otsogamisiinin on todettu klastogeeniseksi. Tämä on johdonmukaista, koska kalikeamisiini ja muut syövän hoidossa käytettävät enediyni-antibiootit aiheuttavat tunnetusti DNA-katkoksia. N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi (vapautunut sytotoksiini) on todettu mutageeniseksi ja klastogeeniseksi.

Karsinogeenisuus

Gemtutsumabi-otsogamisiininilla ei ole tehty varsinaisia karsinogeenisuustutkimuksia. Rotille kehittyi toksisuustutkimuksissa preneoplastisia muutoksia (minimaalinen tai vähäinen soikeiden solujen hyperplasia) maksassa altistuksella, joka oli AUC₁₆₈-arvon perusteella noin 54 kertaa ihmisen kliininen altistus ihmiselle annetun kolmannen 3 mg/m² -annoksen jälkeen. Apinoilla ei havaittu preneoplastisia eikä neoplastisia muutoksia altistuksella, joka oli AUC₁₆₈-arvon perusteella enintään noin 115 kertaa ihmisen kliininen altistus ihmiselle annetun kolmannen 3 mg/m² -annoksen jälkeen. Näiden eläimillä todettujen löydösten merkitys ihmiselle on epäselvä.

Lisääntymistoksisuus

Naarasrottien hedelmällisyyttä koskeneessa tutkimuksessa havaittiin lukumääräisesti hieman vähemmän keltarauhasia ja alkiokuolleisuuden lisääntymistä emotoksisuuden yhteydessä (altistus AUC₁₆₈-arvon perusteella noin 9,7 kertaa ihmisen kliininen altistus ihmiselle annetun kolmannen 3 mg/m² -annoksen jälkeen). Vaikutuksia naarasapinoiden lisääntymiselimiin havaittiin 12 viikon tutkimuksessa (munasarjojen, munanjohtimen, kohdun ja kohdunkaulan surkastuminen; noin 193 kertaa ihmisen kliininen altistus ihmiselle annetun kolmannen 3 mg/m² -annoksen jälkeen).

Urosten hedelmällisyyttä koskeneessa tutkimuksessa ilmeni mm. seuraavia vaikutuksia urosten lisääntymiseen: alkusiemensolujen (spermatogonioiden), varhaisiemensolujen (spermatosyyttien), kivesten esisiemensolujen (spermatidien) ja lisäkivesten siemennesteen väheneminen, spermatidien tuman vakuolisaatio ja/tai jättisolujen ilmaantuminen. Muita löydöksiä olivat vaikutukset kiveksiin,

lisäkiveksiin ja rintarauhaseen sekä hedelmällisyyteen. Kun urosrottien annettiin jälleen paritella 9 viikon lääketauon jälkeen, vaikutukset siemennesteeseen ja hedelmällisyyteen olivat huonommat, mutta kivesten alkusiemensolujen ja varhaisiemensolujen määrän pieneneminen korjaantui osittain. Vaikutukset urosrotan lisääntymiselimiin olivat joko osittain korjaantuvia tai korjaantumattomia (ks. kohta 4.6). Vaikutuksia urosapinoiden lisääntymiselimiin (kivekset, lisäkivekset, rakkularauhaset) havaittiin altistuksella, joka oli noin 66 kertaa ihmisen kliininen altistus ihmiselle annetun kolmannen 3 mg/m² -annoksen jälkeen.

Alkio-/sikiötöksisuutta koskeneen tutkimuksen havaintojen mukaan sikiöpaino pieneni, sikiöiden kylkiluiden aaltoilun ilmaantuvuus suureni ja sikiöiden luiden luutumisen ilmaantuvuus väheni. Alkiokuolleisuuden suurenemiseen ja sikiöiden rakenteellisiin anomaliaihin kuului seuraavia: varpaiden epämuodostumat, aortankaaren puuttuminen, eturaajojen putkiluiden anomaliat, lapaluun epämuodostuma, nikamansolmun puuttuminen ja rintalastan yhteensulautuma. Emotoksisuuden yhteydessä havaittiin myös alkiokuolleisuuden suurenemista. Pienin annos, jolla ilmeni alkioihin ja sikiöihin kohdistuneita vaikutuksia, vastasi AUC₁₆₈-arvon perusteella 9,7-kertaista ihmisen kliinistä altistusta ihmiselle annetun kolmannen 3 mg/m² -annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dekstraani 40
Sakkarooosi
Natriumkloridi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Vedetön dinatriumvetyfosfaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

5 vuotta

Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu liuos

Suojaa käyttökuntoon saatetut ja laimennetut MYLOTARG-liuokset valolta. Liuokset on käytettävä heti. Käyttökuntoon saatettu tai laimennettu liuos ei saa jäätyä.

Jos valmistetta ei voida käyttää heti:

- Käyttökuntoon saatettua liuosta voidaan säilyttää alkuperäisessä injektio pullossa enintään 16 tuntia jääkaapissa (2–8 °C) tai enintään 3 tuntia huoneenlämmössä (alle 30 °C).
- Laimennettua liuosta voidaan säilyttää enintään 18 tuntia jääkaapissa (2–8 °C) ja enintään 6 tuntia huoneenlämmössä (alle 30 °C). Sallittuun aikaan huoneenlämmössä (alle 30 °C) sisältyy laimennetun liuoksen valmistamiseen tarvittava aika, lämpeneminen tarvittaessa ja anto potilaalle. Enimmäisaika laimennetun liuoksen valmistamisesta sen antoon ei saa ylittää 24 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).
Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullo alkuperäiskotelossa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Meripihkanvärisestä tyypin 1 lasista valmistettu injektiopullo, jossa on butyylikumitulppa, tiivistekaulus ja repäisykorkki. Injektiopullo sisältää 5 mg gemtutsumabi-otsogamisiinia. Yksi kotelo sisältää 1 injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Käytä asianmukaista aseptista tekniikkaa valmisteen käyttökuntoon saattamisessa ja laimentamisessa. Koska MYLOTARG on valolle herkkää, se on suojattava ultraviolettisäteilyltä käyttökuntoon saattamisen, laimentamisen ja annon aikana.

Käyttökuntoon saattaminen

- Laske tarvittava MYLOTARG-annos (mg).
- Anna injektiopullon lämmetä ennen käyttökuntoon saattamista huoneenlämpöiseksi (alle 30 °C) noin 5 minuutin ajan. Saata jokainen 5 mg:n injektiopullo käyttökuntoon 5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, jotta saadaan 1 mg/ml gemtutsumabi-otsogamisiiniliuosta kerta-antoon.
- Pyörittele injektiopulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. Älä ravista.
- Tarkasta käyttökuntoon saatettu liuos hiukkasten ja värjäytymisen varalta. Käyttökuntoon saatetussa liuoksessa voi olla pieniä valkoisia tai lähes valkoisia, läpikuultamattomia tai läpikuultavia ja epämääräisen muotoisia tai säiemäisiä hiukkasia.
- MYLOTARG ei sisällä bakteriostaattisia säilytysaineita.
- Jos käyttökuntoon saatettua liuosta ei voida käyttää heti, sitä voidaan säilyttää alkuperäisessä injektiopullossa enintään 16 tuntia jääkaapissa (2–8 °C) tai enintään 3 tuntia huoneenlämmössä (alle 30 °C). Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

Laimentaminen

- Laske, kuinka paljon käyttökuntoon saatettua liuosta tarvitaan, jotta saadaan potilaan kehon pinta-alaan perustuva asianmukainen annos. Vedä laskemasi liuosmäärä injektiopullosta ruiskuun. MYLOTARG-injektiopullot sisältävät 5 mg lääkevalmistetta ilman ylitäyttöä. Kun valmiste on ohjeen mukaisesti saatettu käyttökuntoon pitoisuuteen 1 mg/ml, injektiopullosta saatava määrä on 4,5 mg (4,5 ml). Herkkä valolle. Hävitä injektiopulloon mahdollisesti käyttämättä jäänyt käyttökuntoon saatettu liuos.
- Annokset on sekoitettava pitoisuuteen 0,075–0,234 mg/ml seuraavien ohjeiden mukaisesti:
 - Alle 3,9 mg:n annokset tulee valmistella ruiskulla annostelua varten. Lisää käyttökuntoon saatettu MYLOTARG-liuos 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta sisältävään ruiskuun siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,075–0,234 mg/ml. Herkkä valolle.
 - 3,9 mg:n annos tai tätä suuremmat annokset laimennetaan ruiskussa tai infuusio pussissa sopivaan tilavuuteen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,075–0,234 mg/ml. Herkkä valolle.
- Kääntelee infuusiosäiliötä varovasti ylösalaisin laimennetun liuoksen sekoittamiseksi. Älä ravista.
- Kun laimennus 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella on tehty, MYLOTARG-liuos tulee infusoida heti. Jos laimennettua valmistetta ei käytetä heti, sitä voidaan säilyttää enintään 18 tuntia jääkaapissa (2–8 °C) ja enintään 6 tuntia huoneenlämmössä (alle 30 °C). Sallittuun aikaan huoneenlämmössä (alle 30 °C) sisältyy laimennetun liuoksen valmistamiseen tarvittava aika, lämpeneminen tarvittaessa ja anto potilaalle. Enimmäisaika laimennetun liuoksen valmistamisesta sen antoon ei saa ylittää 24 tuntia. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.
- Infuusiosäiliöksi suositellaan polyvinyylikloridista (PVC) (DEHP:iä sisältävä), etyleenivinyliasetaatista (EVA) tai polyolefiinista (polypropeeni ja/tai polyeteeni) valmistettua säiliötä.

Anto

- Laimennettu liuos on suodatettava. MYLOTARG-infuusiossa on käytettävä niukasti proteiinia sitovaa polyeetterisulfonista (PES) valmistettua 0,2 mikrometrin kiinteää (in-line) suodatinta.
- Ruiskulla annettavissa annoksissa on käytettävä sisähalkaisijaltaan hyvin pientä (microbore) infuusioletkua, jossa on niukasti proteiinia sitova polyeetterisulfonista (PES) valmistettu 0,2 mikrometrin kiinteä (in-line) suodatin.
- Laskimoinfuusioon tarkoitettu pussi tai ruiskut on suojattava infuusion aikana valolta erityisellä suojapeitteellä (myös UV-suoja). Infuusioletkua ei tarvitse suojata valolta.
- Anna laimennettu liuos 2 tunnin infuusiona. Infuusion anto on saatava päätökseen ennen kuin laimennetulle liuokselle sallittu 6 tunnin säilytysaika huoneenlämmössä (alle 30 °C) kuluu umpeen.
- Infuusioletkuiksi suositellaan PVC:stä (joko DEHP:iä sisältävä tai sisältämätön), polyuretaanista tai polyeteenistä valmistettuja letkuja.

Älä sekoita tai infusoi MYLOTARG-valmistetta muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Ks. myös kohdan 6.3 tiedot laimentamisesta, säilytyksestä ja infuusiosta.

Hävittäminen

Syöpälääkkeitä koskevia vaarallisen jätteen hävittämismenetelmiä on noudatettava.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1277/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. huhtikuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.