1. LÆGEMIDLETS NAVN

MYLOTARG 5 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 5 mg gemtuzumab ozogamicin.

Efter rekonstitution (se pkt. 6.6) indeholder den koncentrerede opløsning 1 mg/ml gemtuzumab ozogamicin.

Gemtuzumab ozogamicin er et antistof-lægemiddelkonjugat (ADC) sammensat af det CD33-rettede monoklonale antistof (hP67.6; rekombinant humaniseret immunoglobulin [Ig] G4, kappa-antistof fremstillet af pattedyrcellekultur i NS0-celler), som er kovalent bundet til det cytotoksiske stof N-acetyl-gamma-calicheamicin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvid til råhvid substans eller pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

MYLOTARG er indiceret til kombinationsbehandling med daunorubicin (DNR) og cytarabin (AraC) til behandling af patienter i alderen 15 år og derover med tidligere ubehandlet *de novo* CD33-positiv akut myeloid leukæmi (AML), bortset fra akut promyelocyt leukæmi (APL) (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

MYLOTARG skal administreres under tilsyn af en læge med erfaring i behandling med lægemidler mod kræft og i omgivelser med komplet genoplivningsudstyr umiddelbart til rådighed.

MYLOTARG bør kun anvendes til patienter, der er egnet til at modtage intensiv induktionskemoterapi.

Det anbefales at præmedicinere med et kortikosteroid, antihistamin og acetaminofen (eller paracetamol) 1 time inden dosering med henblik på at afhjælpe infusionsrelaterede symptomer (se pkt. 4.4).

Der bør træffes passende foranstaltninger til forebyggelse af udvikling af tumorlyserelateret hyperurikæmi, såsom hydrering, administration af antihyperurikæmiske eller andre midler til behandling af hyperurikæmi (se pkt. 4.4).

Dosering

Induktion
Den anbefalede dosis MYLOTARG er 3 mg/m^2/dosis (op til højst et hætteglas a 5 mg) infunderet over en 2-timers periode på dag 1, 4 og 7 i kombination med DNR 60/m^2/dag indgivet over 30 minutter på

dag 1 til dag 3 samt AraC 200 mg/m^2/dag ved kontinuerlig infusion på dag 1 til dag 7.

Hvis der kræves endnu en induktion, må MYLOTARG ikke administreres under denne induktionsbehandling. Der må kun administreres DNR og AraC under den anden induktionscyklus ved den følgende anbefalede dosering: DNR 35 mg/m^2/dag på dag 1 og 2 og AraC 1 g/m^2 hver 12. time på dag 1 til dag 3.

Konsolidering
Hos patienter, som oplever komplet remission (CR) efter induktion, defineret som færre end 5 % blaster i en normocellulær knoglemarv og et absolut neutrofiltal (ANC) på mere end 1,0×10^9 celler/l med et trombocyttal på 100×10^9/l eller mere i perifert blod uden transfusion, anbefales op til to konsolideringsforløb med intravenøs DNR (60 mg/m^2 på én dag (første forløb) eller 2 dage (andet forløb) i kombination med intravenøs AraC (1 g/m^2 pr. 12 timer, indgivet over 2 timer op til maksimaldosen på et hætteglas a 5 mg på dag 1).

Skema 1. Doseringsregimer for MYLOTARG kombineret med kemoterapi

Behandlings-forløb	**MYLOTARG**	**daunorubicin**	**cytarabin**
Induktion[a]	3 mg/m^2/dosis (op til højst et hætteglas af 5 mg) på dag 1, 4, og 7	60 mg/m^2/dgl. på dag 1 til dag 3	200 mg/m^2/dgl. på dag 1 til dag 7
Anden induktion (hvis nødvendig)	MYLOTARG bør ikke administreres under den anden induktion.	35 mg/m^2/dag på dag 1 til dag 2	1 g/m^2/hver 12. time på dag 1 til dag 3
Konsoliderings-forløb 1[a,b]	3 mg/m^2/dosis (op til højst et hætteglas af 5 mg) på dag 1	60 mg/m^2/dag på dag 1	1 g/m^2/hver 12. time på dag 1 til dag 4
Konsoliderings-forløb 2[a,b]	3 mg/m^2/dosis (op til højst et hætteglas af 5 mg) på dag 1	60 mg/m^2/dag på dag 1 til dag 2	1 g/m^2/hver 12. time på dag 1 til dag 4

[a.] Se Skema 3 og Skema 4 vedr. information om dosisændring.
[b.] Hos patienter, der oplever en komplet remission (CR) efter induktion.

Ændringer af dosis og behandlingsplan

Ændring i behandlingsplan ved hyperleukocytose
Hos patienter med hyperleukocytisk (leukocyttal ≥ 30 000/mm^3) AML anbefales cytoreduktion enten med leukaferese, oral hydroxyurea eller AraC med eller uden hydroxyurea for at reducere antallet af perifere hvide blodlegemer 48 timer inden administration af MYLOTARG.

Hvis AraC anvendes til leukoreduktion med eller uden hydroxyurea hos tidligere ubehandlede patienter med *de novo* hyperleukocytisk AML, der får MYLOTARG i kombinationsbehandling, anvendes følgende modificerede plan (Skema 2):

Skema 2. Ændret plan for behandling af hyperleukocytose med cytarabin

Behandling sforløb	MYLOTARG	daunorubicin	cytarabin	hydroxyurea
Induktion[a]	3 mg/m^2/dosis (op til højst et hætteglas af 5 mg) på dag 3, 6, og 9	60 mg/m^2/dgl. på dag 3 til dag 5	200 mg/m^2/dgl. på dag 1 til dag 7	Dag 1 (som ved almindelig medicinsk praksis)

Se Skema 1 vedr. dosisanbefalinger for konsolideringsforløbet.
[a] Se Skema 3 og Skema 4 vedr. yderligere information om dosisændringer.

Dosisjustering ved lægemiddelbivirkninger
Det anbefales at justere dosis af MYLOTARG baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet (se pkt. 4.4). Det kan være nødvendigt med dosisafbrydelse eller permanent seponering af MYLOTARG ved visse lægemiddelbivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

Skema 3 og Skema 4 viser retningslinjer for dosisjustering ved hhv. hæmatologisk og ikke-hæmatologisk toksicitet.

Skema 3. Dosisændringer på grund af hæmatologisk toksicitet

Hæmatologisk toksicitet	Dosisændringer
Vedvarende trombocytopeni (Trombocytter < 100 000/mm^3 ved konsolideringsforløbets planlagte startdato)	• Udsættelse af konsolideringsforløbets start. • Hvis trombocyttallet restitueres til ≥100 000/mm^3 inden for 14 dage efter konsolideringsforløbets planlagte startdato, skal konsolideringsterapien igangsættes (se beskrivelse i Skema 1) • Hvis trombocyttallet restitueres til <100 000/mm^3 og ≥50 000/mm^3 inden for 14 dage efter konsolideringsforløbets planlagte startdato: Bør MYLOTARG ikke genstartes, og konsolideringsterapien bør kun bestå af DNR og AraC. • Hvis trombocyttallets restitution holder sig på <50 000/mm^3 i mere end 14 dage, bør konsolideringsbehandling genovervejes, og der bør udføres BMA for at genvurdere patientens status.
Vedvarende neutropeni	• Hvis neutrofiltallet ikke restitueres til >500/mm^3 i løbet af 14 dage efter konsolideringsforløbets planlagte startdato (14 dage efter hæmatologisk restituering efter forgående cyklus), skal MYLOTARG seponeres (administrer ikke MYLOTARG i konsolideringscyklussen).

Forkortelser: AML = akut myeloid leukæmi; AraC = cytarabin; BMA = knoglemarvsaspirat, DNR = daunorubicin.

Skema 4. Dosisændringer ved ikke-hæmatologisk toksicitet

Ikke-hæmatologisk toksicitet	Dosisjusteringer
VOD/SOS	Seponering af MYLOTARG (se pkt. 4.4).
Total bilirubin > 2 × ULN og ASAT og/eller ALAT > 2,5 × ULN	Udsæt MYLOTARG indtil bedring af totalbilirubin er ≤ 2 × ULN, og ASAT og ALAT er ≤ 2,5 × ULN før hver dosis. Overvej at undlade planlagt dosering, hvis der er mere end en 2 dages forsinkelse mellem sekventielle infusioner.
Infusionsrelaterede reaktioner	Afbryd infusionen, og iværksæt passende medicinsk behandling på grundlag af symptomernes sværhedsgrad. Patienten bør overvåges, indtil symptomerne er fuldstændigt forsvundet, derefter kan infusionen fortsættes. Overvej permanent seponering af behandlingen ved alvorlige eller livstruende infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4).
Andre alvorlige eller livstruende ikke-hæmatologiske toksiciteter	Udskyd behandling med MYLOTARG indtil restitution til mild sværhedsgrad. Overvej at undlade planlagt dosering ved mere end 2 dages forsinkelse mellem sekventielle infusioner.

Forkortelser: ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; SOS = sinusoidalt obstruktionssyndrom; ULN = øvre normalgrænse; VOD = veno-okklusiv sygdom.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion
Det er ikke nødvendigt at justere startdosis til patienter med nedsat leverfunktion, defineret som total bilirubin ≤ 2 × den øvre normalgrænse (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT)/alaninaminotransferase (ALAT) ≤ 2,5 × ULN. Udsæt MYLOTARG indtil bedring af total bilirubin er ≤ 2 × ULN, og ASAT og ALAT er ≤ 2,5 × ULN før hver dosis (se Skema 4, pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion
Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. MYLOTARG har ikke været undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion. MYLOTARG undergår ikke renal udskillelse, og farmakokinetikken hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion er ukendt (se pkt. 5.2).

Ældre
Ingen dosisjustering er nødvendig hos ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population
MYLOTARGs sikkerhed og virkning hos patienter, der er under 15 år, er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration
MYLOTARG er til intravenøs brug og skal rekonstitueres og fortyndes før administration (se pkt. 6.6). Efter rekonstitution til en koncentration på 1 mg/ml er den ekstraherbare mængde i et hætteglas 4,5 mg (4,5 ml). Den rekonstituerede og fortyndede opløsning skal indgives intravenøst ved infusion over en 2-timers periode under tæt klinisk overvågning, herunder puls, blodtryk og temperatur. MYLOTARG bør ikke administreres som intravenøst push eller bolus (se pkt. 6.6).

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Levertoksicitet, herunder hepatisk veno-okklusiv sygdom/sinusoidalt obstruktionssyndrom (VOD/SOS)
Der har været indberettet levertoksicitet, herunder livstruende, og somme tider dødeligt leversvigt og VOD/SOS hos patienter, der er blevet behandlet med MYLOTARG (se pkt. 4.8).

Baseret på en analyse over potentielle risikofaktorer er der en øget risiko for udvikling af VOD hos voksne patienter, der har fået MYLOTARG som monoterapi, enten før eller efter en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), samt hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.8).

På grund af risikoen for VOD/SOS bør der holdes nøje øje med symptomer på VOD/SOS. Disse kan inkludere forhøjede værdier for ALAT, ASAT, total bilirubin og alkalisk fosfatase, som skal monitoreres før hver dosis MYLOTARG, hepatomegali (som kan være smertefuld), brat vægtøgning og ascites. Hvis man kun kontrollerer totalbilirubin, vil man måske ikke identificere alle patienter med risiko for VOD/SOS. Hos patienter, der udvikler abnorme levertal, anbefales hyppigere levertests og monitorering af kliniske symptomer på levertoksicitet. Hos patienter, der går videre til HSCT, anbefales nøje overvågning af levertests i post-HSCT-perioden, hvis det er relevant. Der blev ikke fundet en klar sammenhæng mellem VOD og tidspunkt for HSCT i relation til højere MYLOTARG monoterapi-doser, men ALFA-0701 studiet anbefaler et interval på 2 måneder mellem sidste dosis af Mylotarg og HSCT.

Behandling af symptomer på levertoksicitet kan kræve dosisafbrydelse eller seponering af MYLOTARG (se pkt. 4.2). Hvis patienten oplever VOD/SOS, bør MYLOTARG afbrydes og patienten behandles iht. standard medicinsk praksis.

Infusionsrelaterede reaktioner (herunder anafylaksi)
Der er blevet indberettet infusionsrelaterede reaktioner i kliniske studier, herunder anafylaksi (se pkt. 4.8). Der er set dødelige infusionsreaktioner efter markedsføring. Symptomer på infusionsrelaterede reaktioner kan omfatte feber og kuldegysninger, og mindre hyppigt hypotension, takykardi og respiratoriske symptomer, der kan forekomme i de første 24 timer efter indgift. Infusion med MYLOTARG bør udføres under tæt klinisk overvågning, inkl. puls, blodtryk og temperatur. Det anbefales at præmedicinere med kortikosteroid, antihistamin og acetaminofen (eller paracetamol) 1 time inden dosering af MYLOTARG (se pkt. 4.2). Infusionen skal straks afbrydes, hvis patienten viser tegn på alvorlige reaktioner, især dyspnø, bronkospasme eller klinisk signifikant hypotension. Patienten bør overvåges, indtil symptomerne er fuldstændigt afklaret. Hvis en patient udvikler symptomer på anafylaksi, herunder alvorlige respiratoriske symptomer, eller klinisk signifikant hypotension, skal seponering af behandlingen alvorligt overvejes (se pkt. 4.2).

Knoglemarvssuppression
Der blevet indberettet neutropeni, trombocytopeni, anæmi, leukopeni, febril neutropeni, lymfopeni og pancytopeni, heraf visse tilfælde der var livstruende eller dødelige i kliniske studier (se pkt. 4.8). Komplikationer forbundet med neutropeni og trombocytopeni kan omfatte henholdsvis infektioner og blødning/hæmoragiske reaktioner. Infektioner og blødning/hæmoragiske reaktioner blev indberettet, og nogle af dem var livstruende eller dødelige.

Komplette blodtal skal monitoreres før hver dosis med MYLOTARG. Under behandlingen bør patienten overvåges for symptomer på infektion, blødning/hæmoragi eller andre virkninger af knoglemarvs-suppression. Rutinemæssige kliniske og laboratorieovervågningstests under og efter behandling, er indiceret.

Behandling af patienter med svær infektion, blødning/hæmoragi eller andre virkninger af knoglemarvssuppression, herunder svær neutropeni eller vedvarende trombocytopeni, kan gøre det nødvendigt at udsætte en dosering eller seponere behandlingen med MYLOTARG permanent (se pkt. 4.2).

Tumorlysesyndrom (TLS)
Der er set TLS i kliniske studier (se pkt. 4.8). Der er blevet rapporteret tilfælde af død i forbindelse med TLS kompliceret med akut nyresvigt efter markedsføring. Hos patienter med hyperleukocytisk AML bør leukoreduktion med hydroxyurea eller leukaferese overvejes for at reducere antallet af perifere hvide blodlegemer til under 30 000/mm^3 før indgivelse af MYLOTARG for at nedsætte risikoen for at fremkalde TLS (se pkt. 4.2).

Patienten bør overvåges for symptomer på TLS og behandles i henhold til almindelig medicinsk praksis. Der bør træffes passende foranstaltninger til forebyggelse af udvikling af tumorlyserelateret hyperurikæmi, såsom hydrering, administration af antihyperurikæmiske (fx allopurinol) midler eller andre midler til behandling af hyperurikæmi (fx rasburikase).

AML med negativ risiko-cytogenetik

Virkningen af MYLOTARG er vist hos AML-patienter med god- eller intermediær risiko-cytogenetik, med usikkerhed omkring graden af effekt hos patienter med ugunstig risiko-cytogenetik (se pkt. 5.1). Når de cytogenetiske resultaterne bliver tilgængelige hos patienter med nydiagnosticeret *de novo* AML i kombinationsbehandling med MYLOTARG sammen med daunorubicin og cytarabin, bør den potentielle fordel af forsat behandling med MYLOTARG vurderes i forhold til risikoen for den enkelte patient (se pkt. 5.1).

Kontraception
Kvinder i den fertile alder eller mænd med kvindelige partnere i den fertile alder skal rådes til at anvende 2 effektive kontraceptionsmetoder under behandlingen med MYLOTARG og i mindst 7 måneder (for kvinder) eller 4 måneder (for mænd) efter sidste dosis (se pkt. 4.6).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel bliver eventuelt yderligere klargjort til administration med opløsninger, der indeholder natrium (se pkt. 4.2 og pkt. 6.6), og der bør tages højde for dette, hvad angår den totale mængde natrium, som patienten får fra alle kilder.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier med MYLOTARG. Se pkt. 5.2 for tilgængelige data fra *in vitro*-studier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet
Der foreligger ingen information om patienters fertilitet. På grundlag af non-kliniske fund kan mænds og kvinders fertilitet blive kompromitteret af behandling med gemtuzumab ozogamicin (se pkt. 5.3). Både mænd og kvinder bør inden behandling søge rådgivning omkring bevarelse af fertiliteten.

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder
Kvinder i den fertile alder skal rådes til at undgå at blive gravide, mens de får MYLOTARG.

Kvinder i den fertile alder eller mænd med kvindelige partnere i den fertile alder skal rådes til at anvende 2 effektive kontraceptionsmetoder under behandlingen med MYLOTARG og i mindst 7 måneder (for kvinder) eller 4 måneder (for mænd) efter den sidste dosis.

Graviditet
Der er ingen eller en meget begrænset mængde data fra brugen af gemtuzumab ozogamicin hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

MYLOTARG må ikke anvendes under graviditeten, medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer de potentielle risici hos fosteret. Gravide kvinder eller patienter, der bliver gravide, mens de får gemtuzumab ozogamicin, eller behandlede mandlige patienter med en gravid partner, skal informeres om den mulige risiko for fosteret.

Amning
Der foreligger ingen data om tilstedeværelse af gemtuzumab ozogamicin eller dets metabolitter i human mælk, virkningerne på det ammede spædbarn eller virkningerne på mælkeproduktionen. På grund af den potentielle risiko for lægemiddelbivirkninger hos ammede spædbørn må kvinder ikke amme under behandling med MYLOTARG og i mindst én måned efter sidste dosis (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

MYLOTARG påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør underrettes om, at de kan opleve træthed, svimmelhed og hovedpine under behandling med MYLOTARG (se pkt. 4.8). Derfor bør der udvises forsigtighed, når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsprofil
MYLOTARGs sikkerhedsprofil er baseret på data fra patienter med akut myeloid leukæmi fra studiet ALFA-0701 med kombinationsbehandling, monoterapistudier og fra indberetninger efter markedsføring. Efterfølgende blev der indsamlet data fra kombinationsbehandlingsstudiet af udvalgte behandlingsfremkaldte bivirkninger (TEAE'er), som betragtes som de vigtigste for forståelsen af MYLOTARGs sikkerhedsprofil, disse var alle grader af blødninger, alle grader af VOD samt alvorlige infektioner. Disse blev faslagt til at være bivirkninger. På grund af denne begrænsede dataindsamling bliver laboratoriedata fra kombinationsbehandlingsstudiet inkluderet i skema 5. Oplysninger om bivirkninger fra monoterapisstudier med det ikke-fraktionerede regime (studierne 201/202/203) og erfaringer efter markedsføring er præsenteret i skema 6, og monoterapistudiet B1761031 med det fraktionerede regime præsenteres i afsnittet herunder for at give en fuldstændig karakterisering af lægemiddelbivirkningerne.

I kombinationsbehandlingsstudiet ALFA-0701 var de klinisk relevante alvorlige lægemiddelbivirkninger levertoksicitet, herunder VOD/SOS (3,8 %), blødning (9,9 %), alvorlig infektion (41,2 %) og tumorlysesyndrom (1,5 %). I monoterapistudierne (studierne 201/202/203) omfattede de klinisk relevante alvorlige lægemiddelbivirkninger også infusionsrelaterede reaktioner (2,5 %), trombocytopeni (21,7 %) og neutropeni (34,3 %). I monoterapistudiet B1761031 omfattede de klinisk relevante alvorlige lægemiddelbivirkninger infektion (30,0 %), febril neutropeni (22,0 %), pyreksi (6,0 %), blødning (4,0 %), trombocytopeni (4,0 %), anæmi (2,0 %) og takykardi (2,0 %).

De mest almindelige lægemiddelbivirkninger (>30 %) i studiet med kombinationsbehandling var blødning og infektion. I monoterapistudierne (studierne 201/202/203) var de mest almindelige lægemiddelbivirkninger (> 30%) pyreksi, kvalme, infektion, kuldegysninger, blødning, opkastning, trombocytopeni, træthed, hovedpine, stomatitis, diarré, mavesmerter og neutropeni. I monoterapistudiet B1761031 omfattede de hyppigste lægemiddelbivirkninger (> 30 %) infektion (50,0 %), febril neutropeni (40,0 %) og blødning (32,0 %).

De hyppigste (≥1 %) lægemiddelbivirkninger, der førte til permanent seponering i kombinationsbehandlingsstudiet, var trombocytopeni, VOD, blødning og infektion. De hyppigste (≥1 %) lægemiddelbivirkninger, der førte til permanent seponering i monoterapistudierne (studierne 201/202/203), var infektion, multiorgansvigt og VOD. De lægemiddelbivirkninger, der førte til permanent seponering i monoterapistudiet B1761031, var infektion og pyreksi.

Skema over lægemiddelbivirkninger

Lægemiddelbivirkninger er ordnet efter organklasse og hyppighed i følgende grupperinger: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000), meget sjælden (<1/10 000), ukendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er lægemiddelbivirkningerne angivet efter faldende sværhedsgrad.

Skema 5. Udvalgte[**] lægemiddelbivirkninger hos patienter, der fik MYLOTARG i kombinationsbehandlingsstudiet (ALFA-0701)

Organklasse ***Hyppighed*** **Foretrukken term**	**MYLOTARG + daunorubicin + cytarabin (N=131)**		**daunorubicin + cytarabin (N=137)**	
	Alle grader %	**Grad 3/4 %**	**Alle grader %**	**Grad 3/4 %**
Infektioner og parasitære sygdomme				
Meget almindelig				
Infektion[*a]	77,9	76,3	77,4	74,4
Vaskulære sygdomme				
Meget almindelig				
Blødning[*b]	90,1	20,6	78,1	8,8
Lever og galdeveje				
Almindelig				
Veno-okklusiv leversygdom[*c]	4,6	2,3	1,5	1,5
Undersøgelser				
Meget almindelig				
Nedsat hæmoglobin	100	86,2	100	89,7
Nedsat antal trombocytter	100	100	100	100
Nedsat antal hvide blodlegemer	100	100	99,3	99,3
Nedsat antal (absolutte) lymfocytter	98,5	90,7	97,8	89,6
Nedsat antal neutrofile	97,7	96,1	98,5	97,0
Hyperglykæmi	92,0	19,2	91,1	17,8
Forhøjet aspartatamino-transferase (ASAT)	89,2	14,0	73,9	9,0
Forlænget protrombintid	84,8	3,3	89,1	0
Forlænget aktiveret partiel tromboplastin-tid	80,0	6,4	57,5	5,5
Forhøjet alkalisk fosfatase	79,7	13,3	68,9	5,3
Forhøjet alaninamino-transferase (ALAT)	78,3	10,9	81,3	15,7
Forhøjet serumbilirubin	51,6	7,1	50,8	3,8
Hyperurikæmi	32,5	2,6	28,5	0

Forkortelser: N = antal patienter, FT = Foretrukken term.
[*]Inkl. dødeligt udfald.
[**] Der blev kun indsamlet udvalgte sikkerhedsdata i dette studie med nyligt diagnosticeret AML.
[***] Hyppighed er baseret på laboratorieværdier (grad pr. NCI CTCAE v. 4.03).

[a.] Infektion omfatter sepsis og bakteriæmi (53,4 %), svampeinfektion (15,3 %), nedre luftvejsinfektion (5,3 %), bakterieinfektion (9,2 %), gastrointestinal infektion (8,4 %), hudinfektion (2,3 %) og andre infektioner (28,4 %).
[b.] Blødning omfatter blødning i centralnervesystemet (3,1 %), øvre gastrointestinal blødning (33,6 %) nedre gastrointestinal blødning (17,6 %), subkutan blødning (60,3 %), anden blødning (64,9 %) og næseblod (62,6 %).
[c.] Veno-okklusiv leversygdom omfatter følgende indberettede FT'er: Veno-okklusiv sygdom og Veno-okklusiv leversygdom[*].

Skema 6. Lægemiddelbivirkninger hos patienter, som fik MYLOTARG i monoterapistudier*, og efter markedsføring.**

Organklasse ***Hyppighed*** **Foretrukken term**	**Alle grader** **%**	**Grad 3/4** %
Infektioner og parasitære sygdomme		
Meget almindelig		
Infektion*[a]	68,2	32,8
Blod og lymfesystem		
Meget almindelig		
Febril neutropeni	19,1	11,6
Trombocytopeni*[b]	48,4	48,0
Neutropeni[c]	30,3	29,2
Anæmi[d]	27,1	24,2
Leukopeni[e]	26,7	26,7
Almindelig		
Pancytopeni[f]	5,0	4,3
Lymfopeni[g]	3,6	3,2
Immunsystemet		
Almindelig		
Infusionsrelateret reaktion[h]	7,6	3,6
Metabolisme og ernæring		
Meget almindelig		
Hyperglykæmi[i]	11,2	6,9
Nedsat appetit	27,1	6,1
Almindelig		
Tumorlysesyndrom**	2,5	1,8
Nervesystemet		
Meget almindelig		
Hovedpine	38,3	12,3
Hjerte		
Meget almindelig		
Takykardi[j]	13,0	4,3
Vaskulære sygdomme		
Meget almindelig		
Blødning*[k]	67,1	23,8
Hypotension[l]	20,2	14,8
Hypertension[m]	17,3	10,5
Luftveje, thorax og mediastinum		
Meget almindelig		
Dyspnø[n]	27,4	12,6
Ukendt		
Interstitiel lungebetændelse*		
Mave-tarm-kanalen		
Meget almindelig		
Opkastning	60,6	33,6
Diarré	33,9	14,8
Mavesmerter[o]	33,2	7,2
Kvalme	71,1	39,3
Stomatitis[p]	36,1	12,3
Forstoppelse	25,3	5,0
Almindelig		
Ascites	2,9	0,4
Dyspepsi	8,7	1,1
Øsophagitis	1,8	0,7
Ukendt		
Neutropenisk colitis*		
Lever og galdeveje		
Meget almindelig		
Forhøjede transaminaser[q]	24,5	18,8
Hyperbilirubinæmi[r]	13,0	10,5

Organklasse ***Hyppighed*** **Foretrukken term**	**Alle grader** **%**	**Grad 3/4** %
Almindelig		
Venookklusiv leversygdom[*s]	2,9	1,1
Hepatomegali	2,5	0,7
Gulsot	2,2	1,1
Unormal leverfunktion[t]	2,5	1,4
Forhøjet gamma-glutamyltransferase	1,8	0,7
Ikke almindelig		
Leversvigt[*#]	0,4	0,4
Budd-Chiaris syndrom[#]	0,4	0,4
Hud og subkutane væv		
Meget almindelig		
Udslæt[u]	19,9	5,8
Almindelig		
Erytem[v]	9,4	2,2
Pruritus	5,4	0,4
Nyrer og urinveje		
Ukendt		
Hæmoragisk cystitis[*]		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Meget almindelig		
Pyreksi[w]	82,7	52,3
Ødem[x]	21,3	3,2
Træthed[y]	41,2	11,2
Kuldegysninger	67,9	17,3
Almindelig		
Multiorgansvigt[*]	2,2	0,7
Undersøgelser		
Meget almindelig		
Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet	16,6	7,2
Almindelig		
Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	8,7	6,1

[*]Inkl. dødeligt udfald.

**Herunder dødelige lægemiddelbivirkninger efter markedsføring.

***MYLOTARG i behandling af tilbagefald af AML (9 mg/m^2) (studierne 201/202/203).

[#]Enkelttilfælde.

Forkortelse: FT = Foretrukken term

[a.] Infektion omfatter sepsis og bakteriæmi (25,6 %), svampeinfektion (10,5 %), nedre luftvejsinfektion (13 %), øvre luftvejsinfektion (4,3%), bakterieinfektion (3,6 %), virusinfektion (24,2%), gastrointestinal infektion (3,3 %), hudinfektion (7,9 %) og andre infektioner (19,5 %). Efter markedsføring er der også indberettet (hyppighed ikke kendt) svampinfektioner i lungerne, herunder lungemykose og pneumocystosis jirovicii* samt bakterieinfektioner, herunder stenotrophomonasinfektion.

[b.] Trombocytopeni omfatter følgende FT'er: Nedsat antal trombocytter og trombocytopeni*.

[c.] Neutropeni omfatter følgende indberettede FT'er: Neutropeni, granulocytopeni og nedsat neutrofiltal.

[d.] Anæmi omfatter følgende indberettede FT'er: Anæmi og nedsat hæmoglobin.

[e.] Leukopeni omfatter følgende indberettede FT'er: Leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer.

[f.] Pancytopeni omfatter følgende indberettede FT'er: Pancytopeni og knoglemarvssvigt.

[g.] Lymfopeni omfatter følgende indberettede FT'er: Lymfopeni og nedsat lymfocyttal.

[h.] Infusionsrelateret reaktion omfatter følgende indberettede FT'er: Infusionsrelateret reaktion, urticaria, hypersensitivitet, bronkospasme, overfølsomhed over for lægemidler og urticaria på injektionssted[#].

[i.] Hyperglykæmi omfatter følgende indberettede FT'er: Hyperglykæmi og forhøjet blodglukose#

[j.] Takykardi omfatter følgende indberettede FT'er: Takykardi, sinustakykardi, forhøjet hjertefrekvens# samt supraventrikulær takykardi#.

[k.] Blødning omfatter det centrale nervesystem (5,1%), øvre gastrointestinal blødning (21,3 %), nedre gastrointestinal blødning (15,2 %), subkutan blødning (28,5 %), anden blødning (32,9 %) og næseblod (28,5 %).

[l.] Hypotension omfatter følgende indberettede FT'er: hypotension og nedsat blodtryk.

[m.] Hypertension omfatter følgende indberettede FT'er: hypertension og forhøjet blodtryk.

[n.] Dyspnø omfatter følgende indberettede FT'er: dyspnø og funktionsdyspnø.

[o.] Abdominalsmerter omfatter følgende indberettede FT'er: mavesmerter, smerter i lavere abdomen, smerter i øvre abdomen, ubehag i abdomen og ømhed i abdomen.

[p.] Stomatitis omfatter følgende FT'er: slimhindeinflammation, orofaryngeale smerter, stomatitis, mundsår, mundsmerter, mundslimhindeblærer, aftøs stomatitis, sår på tungen, glossodyni, erytem på mundslimhinden, tungebetændelse[#] og tungeblærer[#].

[q] Forhøjede transaminaser omfatter følgende indberettede FT'er: transaminaser forøget, hepatocellulær skade, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase og forhøjet hepatisk enzym.
[r] Hyperbilirubinanæmi omfatter følgende indberettede FT'er: forhøjet serumbilirubin og hyperbilirubinanæmi.
[s] Veno-okklusiv leversygdom omfatter følgende indberettede FT'er: veno-okklusiv sygdom og veno-okklusiv leversygdom[*#].
[t] Unormal leverfunktion omfatter følgende indberettede FT'er: unormal leverfunktionstest og unormal hepatisk funktion.
[u] Udslæt omfatter følgende indberettede FT'er: udslæt, allergisk dermatitis[#], blæredannende dermatitis, kontakteksem, eksfolierende dermatitis[#], lægemiddeludslæt, allergikløe[#], og erytematøst udslæt[#], makuløst udslæt[#], makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt og vesikulært udslæt[#].
[v] Erytem omfatter følgende indberettede FT'er: erytem ved katetersted, erytem og erytem på infusionssted[#].
[w] Pyreksi omfatter følgende indberettede FT'er: pyreksi, forhøjet kropstemperatur og hypertermi.
[x] Ødem omfatter følgende indberettede FT'er: ødem, ansigtsødem, perifert ødem, ansigtshævelse, generaliseret ødem og periorbitalt ødem.
[y] Træthed omfatter følgende indberettede FT'er: udmattelse, slaphed, sløvhed og utilpashed.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Levertoksicitet, herunder hepatisk VOD/SOS
I kombinationsbehandlingsstudiet blev VOD og hepatiske laboratorieabnormiteter indsamlet. Yderligere karakterisering af levertoksiske bivirkninger fremgår af monoterapistudierne.

I kombinationsbehandlingsstudiet (N=131) blev VOD rapporteret hos 6 (4,6 %) af patienterne under eller efter behandling, af disse reaktioner var 2 (1,5 %) dødelige (se Skema 5). 5 (3,8 %) af disse VOD-reaktioner forekom inden for 28 dage efter dosering med gemtuzumab ozogamicin. 1 VOD-hændelse opstod mere end 28 dage fra den sidste dosis gemtuzumab ozogamicin, og 1 hændelse opstod et par dage efter start af en HSCT-konditionerende behandling. Den gennemsnitlige tid fra sidste dosis gemtuzumab ozogamicin til indtræden af VOD var 9 dage (interval: 2-298 dage). I kombinationsbehandlingsstudiets kontrolarm blev VOD også indberettet hos 2 patienter, som fik gemtuzumab ozogamicin som opfølgningsterapi efter tilbagefald af AML efter kemoterapibehandling. Begge disse patienter oplevede VOD mere end 28 dage efter den sidste dosis med gemtuzumab ozogamicin. Denne ene af patienterne oplevede VOD 25 dage efter den efterfølgende HSCT.

I monoterapistudiet B1761031 blev der ikke rapporteret om VOD-hændelser hos nogen patienter. Men 1 (2,0 %) patient oplevede dødeligt kapillærlækagesyndrom med symptomer, der stemte overens med VOD (ascites og hyperbilirubinæmi). Grad 3 hepatotoksicitetshændelserne omfattede forhøjet gamma-glutamyltransferase (4,0 %), forhøjet alaninamino-transferase (2,0 %), forhøjet aspartatamino-transferase (2,0 %), hypoalbuminæmi (2,0 %) og forhøjede transaminaser (2,0 %). Ingen patienter havde grad 4 eller grad 5 hepatotoksicitet.

Baseret på en analyse af potentielle risikofaktorer hos voksne patienter, der fik ikke-fraktioneret MYLOTARG som monoterapi, var der hos patienter, som fik en HSCT før eksponering for gemtuzumab ozogamicin, 2,6 gange større sandsynlighed (95 % konfidensinterval [CI]: 1,448-4,769) for at udvikle VOD sammenlignet med patienter, som ikke fik HSCT før gemtuzumab ozogamicin-behandling. Hos patienter, der havde fået en HSCT efter gemtuzumab ozogamicin-behandling, var der 2,9 gange større sandsynlighed (95 % CI: 1,502-5,636) for at udvikle VOD sammenlignet med patienter som ikke fik HSCT efter gemtuzumab ozogamicin-behandling. Hos patienter med moderat/svært nedsat leverfunktion ved baseline var der 8,7 gange større sandsynlighed (95 % CI:1,879-39,862) for at udvikle VOD sammenlignet med patienter uden moderat/svært nedsat leverfunktion ved baseline.

Patienterne bør monitoreres for levertoksicitet som anbefalet i pkt. 4.4. Behandling af symptomer på levertoksicitet kan kræve dosisafbrydelse eller seponering af MYLOTARG (se pkt. 4.2).

Knoglemarvssuppression
I kombinationsbehandlingsstudiet hos patienter med tidligere ubehandlet *de novo* AML behandlet med fraktionerede doser gemtuzumab ozogamicin kombineret med kemoterapi, blev der observeret nedsat antal leukocytter, neutrofile og trombocytter af grad 3/4 hos henholdsvis 131 (100 %), 124 (96,1 %) og 131 (100 %) patienter.

Under induktionsfasen havde 109 (83,2 %) og 99 (75,6 %) patienter restitution af trombocyttal til henholdsvis 50 000/mm^3 og 100 000/mm^3. Gennemsnitstiden for restitution af trombocyttallene til 50 000/mm^3 og 100 000/mm^3 var henholdsvis 34 og 35 dage. Under konsolideringsfase 1 havde 92 (94,8 %) og 71 (73,2 %) patienter forbedret trombocyttal til henholdsvis 50 000/mm^3 og 100 000/mm^3. Gennemsnitstiden for bedring af trombocyttallene til 50 000/mm^3 og 100 000/mm^3 var henholdsvis 32 og 35 dage. Under konsolideringsfase 2 havde 80 (97,6 %) og 70 (85,4 %) patienter restitution af trombocyttal til henholdsvis 50 000/mm^3 og 100 000/mm^3. Gennemsnitstiden for restitution af trombocyttal til 50 000/mm^3 og 100 000/mm^3 var henholdsvis 36,5 og 43 dage.

Vedvarende trombocytopeni med trombocyttal <50 000/mm^3 45 dage efter starten på behandling af responderende patienter (CR og delvis hæmatologisk restitution (CRp)), forekom hos 22 (20,4 %) af patienterne. Antallet af patienter med vedvarende trombocytopeni forblev det samme på tværs af behandlingsforløb (8 (7,4 %) patienter ved induktionsfasen, 8 (8,5 %) patienter ved konsolideringsfase 1 og 10 (13,2 %) patienter ved konsolideringsfase 2).

Under induktionsfasen havde 121 (92,4 %) og 118 (90,1 %) patienter dokumenteret restitution af neutrofiltal til ANC på henholdsvis 500/mm^3 og 1 000/mm^3. Gennemsnitstiden for neutrofilbedring til ANC på 500/mm^3 og 1 000/mm^3 var 25 dage. Under konsolideringsfase 1 af behandlingen havde 94 (96,9 %) patienter forbedret neutrofiltallet til 500/mm^3, og 91 (94 %) patienter forbedrede tallet til 1 000/mm^3. Gennemsnitstiden for bedring af neutrofiltallene til ANC på 500/mm^3 og 1 000/mm^3 var henholdsvis 21 og 25 dage. Under konsolideringsfase 2 af behandlingen havde 80 (97,6 %) patienter forbedret neutrofiltallet til 500/mm^3, og 79 (96,3 %) patienter forbedrede tallet til 1 000/mm^3. Gennemsnitstiden for bedring af neutrofiltallene til ANC på 500/mm^3 og 1 000/mm^3 var henholdsvis 22 og 27 dage.

I kombinationsbehandlingsstudiet oplevede 102 (77,9 %) patienter med *de novo* AML behandlet med fraktionerede doser gemtuzumab ozogamicin kombineret med kemoterapi (N=131) alvorlige (grad ≥3) infektioner af alle årsager. Behandlingsrelaterede dødsfald grundet septisk shock blev indberettet for 1 (0,8 %) patient. Alvorlig infektion, som førte til dødsfald, blev indberettet for 2 (1,53 %) patienter i MYLOTARG-armen og 4 (2,92 %) patienter i kontrolarmen.

Under kombinationsbehandlingsstudiet (N=131) blev der indberettet alle grader og grad 3/4 blødning/hæmoragiske reaktioner hos henholdsvis 118 (90,1 %) og 27 (20,6 %) patienter. De hyppigste grad 3 blødning/hæmoragiske reaktioner var hæmatemese (3,1 %), hæmoptyse (3,1 %) og hæmaturi (2,3 %). Grad 4 blødning/hæmoragiske reaktioner blev indberettet for 4 (3,1 %) patienter (gastrointestinal blødning, blødning og lungealveolarblødning (2 patienter)). Dødelig blødning/hæmoragiske reaktioner blev indberettet for 3 (2,3 %) patienter (cerebralt hæmatom, intrakranialt hæmatom og subduralt hæmatom).

I monoterapistudiet B1761031 (N=50) blev der rapporteret grad 3/4 infektioner hos 10 (20 %) patienter. De hyppigst (≥ 5,0 %) rapporterede grad 3/4 infektioner var henholdsvis sepsis og lungebetændelse, hver hos 3 (6,0 %) patienter. Seks (6) (12,0 %) patienter havde grad 5 infektion (henholdsvis sepsis hos 4 [8,0 %], atypisk lungebetændelse og COVID-19 lungebetændelse, hver hos 1 [2,0 %] patient). Blødnings-/hæmoragiske hændelser af alle grader blev rapporteret for 16 (32,0 %) patienter. Grad 3/4 hæmoragiske hændelser forekom hos 2 (4,0 %) patienter (henholdsvis gastrisk blødning grad 3 og traumatisk intrakranial blødning grad 4, hver hos 1 patient). Der blev ikke rapporteret om nogen dødelige blødnings-/hæmoragiske hændelser.

Behandling af patienter med svær infektion, blødning/hæmoragi eller andre virkninger af knoglemarvssuppression, herunder svær neutropeni eller vedvarende trombocytopeni, kan gøre det nødvendigt at udsætte dosering eller permanent seponere behandlingen med MYLOTARG (se pkt. 4.2 og 4.4).

Immunogenicitet
Som ved alle terapeutiske proteiner er der risiko for immunogenicitet.

Antistof mod lægemidlet (ADA) for MYLOTARG blev evalueret ved hjælp af en elektrokemiluminiscensmetode (ECL). For patienter, hvis ADA-prøver blev testet positive, blev der udviklet en cellebaseret analyse med henblik på måling af neutraliserende antistof (NAb) mod MYLOTARG.

I monoterapistudiet B1761031 hos 50 behandlede voksne patienter med recidiverende eller refraktær CD33-positiv AML var forekomsten af ADA og NAb henholdsvis 12,0 % (6/50) og 2,0 % (1/50). Tilstedeværelsen af ADA havde ingen statistisk signifikant eller klinisk relevant effekt på farmakokinetikken for totalt hP67.6 antistof eller konjugeret calicheamicin. Ingen af patienterne oplevede anafylaksi, overfølsomhed eller andre kliniske følgesygdomme relateret til ADA. Der var ingen tegn på, at tilstedeværelsen af ADA havde nogen direkte tilknytning til potentielle sikkerhedsproblemer.

I dosisfastsættelsesdelen af MyeChild 01-studiet hos 54 behandlede pædiatriske patienter i alderen ≥ 12 måneder med nydiagnosticeret AML var den samlede forekomst af ADA på tværs af kohorter 2 % (1/49). Der blev ikke rapporteret nogen AESI-infusionsrelaterede reaktioner hos den ADA-positive patient.

Påvisning af ADA'er afhænger i høj grad af analysens følsomhed og nøjagtighed. Forekomsten af antistofpositivitet i en analyse kan påvirkes af flere faktorer, herunder analysemetode, koncentrationen af cirkulerende gemtuzumab ozogamcin, prøvehåndtering, tidspunkt for prøvetagning, samtidig medicinering og underliggende sygdom. Af disse grunde kan en sammenligning af forekomst af antistoffer mod gemtuzumab ozogamicin med forekomst af antistoffer mod andre produkter være misvisende.

Pædiatrisk population

Tidligere ubehandlet AML

MYLOTARGs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 15 år med tidligere ubehandlet AML er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

I det fuldførte randomiserede pædiatriske fase 3-studie AAML0531 (se pkt. 5.1) med gemtuzumab ozogamicin kombineret med intensiv førstelinjebehandling hos 1 063 nyligt diagnosticerede børn (93,7 % af patienterne < 18 år) og unge (6,3 % af patienterne) med *de novo* AML i alderen 0 til 29 år, var sikkerhedsprofilen den samme som den, der blev observeret i andre studier med gemtuzumab ozogamicin kombineret med intensiv kemoterapi hos voksne patienter med *de novo* AML. Den optimale dosis gemtuzumab ozogamicin til pædiatriske patienter blev dog ikke klarlagt, da der i studiet AAML0531 i den anden intensiveringsperiode efter den anden dosis gemtuzumab ozogamicin, var en større andel af patienter i gemtuzumab ozogamicin-armen, der oplevede forlænget neutrofilrestitutionstid (>59 dage) sammenlignet med komparator-armen (21,0 % vs 11,5 %), og flere patienter døde under remission (5,5 % vs 2,8 %).

I dosisfastsættelsesdelen af det pædiatriske studie MyeChild 01 (se pkt. 5.1) med gemtuzumab ozogamicin kombineret med induktionsbehandling (cytarabin plus enten mitoxantron eller liposomal daunorubicin) hos 54 børn i alderen ≥ 12 måneder med nydiagnosticeret AML var sikkerhedsprofilen den samme som den, der blev observeret i andre studier med gemtuzumab ozogamicin kombineret med intensiv kemoterapi hos voksne og pædiatriske patienter med *de novo* AML. Hyppigheden af infektion uanset grad var 57,4 %. De hyppigst rapporterede bivirkninger ≥ grad 3 for alle kohorter var febril neutropeni (92,6 %), trombocytopeni (90,7 %), neutropeni (87,0 %) og anæmi (83,3 %). De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger for alle kohorter var febril neutropeni (29,6 %) og infektion (14,8 %). Alvorlig febril neutropeni blev oplevet af henholdsvis 13,3 %, 15,0 % og 57,9 % af patienterne i kohorte 1, 2 og 3. På dag 45 efter forløb 1 eller 2 havde 27,8 % af patienterne ikke nået restitution til et neutrofiltal på 1 000/mm^3, og 11,1 % af patienterne havde ikke nået restitution til et ikke-transfusionsafhængigt trombocyttal på 80 000/mm^3 på grund af dokumenteret knoglemarvsaplasi/hypoplasi. VOD forekom i perioden efter transplantation hos 13 % af patienterne. Dødelig VOD blev observeret hos 1,9 % af patienterne.

Recidiverende eller refraktær AML

MYLOTARGs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter med recidiverende eller refraktær AML er ikke klarlagt (se pkt. 4.1 og 4.2).

De sikkerhedsresultater, der blev observeret i en systematisk litteraturgennemgang af studier til evaluering af MYLOTARG hos pædiatriske patienter (se pkt. 5.1), er vist i skema 7.

Skema 7. Sikkerhedsresultater fra en systematisk litteraturgennemgang hos pædiatriske patienter med recidiverende eller refraktær AML, som fik MYLOTARG

	Monoterapi						**Kombination[a]**					
	Fraktioneret[b] MYLOTARG			**Ikke-fraktioneret[b] MYLOTARG**			**Fraktioneret[b] MYLOTARG**			**Ikke-fraktioneret[b] MYLOTARG**		
	Antal studier	N per studie (interval)	Rate[c] (%)	Antal studier	N per studie (interval)	Rate (%)	Antal studier	N per studie (interval)	Rate (%)	Antal studier	N per studie (interval)	Rate (%)
VOD	1	6	0	10	5, 30	6,8	2	3, 17	0	5	5, 84	4,4
VOD efter HSCT	Ikke rapporteret			5	4, 14	19, 1	2	3, 8	0	2	12, 28	14, 7
Død[d]	1	6	0	4	6, 29	10, 8	Ikke rapporteret			3	5, 45	6,5
Infektion	5 studier; N per studie (interval) 12-30; 28,4 %						4 studier; N per studie (interval) 12-84; 42,2 %					
Myelosuppression[e]	Næsten alle patienter (> 90 %) oplevede myelosuppression på tværs af studierne											

a: Når MYLOTARG blev givet i kombination, var cytarabin en del af den undersøgte kombination i 8 ud af de 9 studier.
b: Fraktioneret dosering henviser til dosering af MYLOTARG 3 mg/m^2 på dag 1, 4 og 7. Ikke-fraktioneret dosering henviser til MYLOTARG (interval for total dosis 1,8 mg/m^2 – 9 mg/m^2) 2 gange i løbet af en cyklus med mindst 14 dages mellemrum.
c: Rater på tværs af studierne blev estimeret ved brug af invers varians vægtning med faste effekter. Andele blev transformeret ved brug af dobbelt arcsin-transformation med Freeman-Tukeys metode inden sammenlægning af studierne, og den estimerede totale rate blev tilbage-transformeret ved brug af den harmoniske middelværdi af studiernes polulationsstørrelser.
d: Inden for 30 dage efter den sidste dosis af MYLOTARG.
e: Median bedring (defineret som 20 x 10^9/l eller 50 x 10^9/l for trombocytter og 0,5 x 10^9/l for neutrofile) varierede fra 42 til 48 dage for trombocytter og fra 30 til 37 dage for neutrofile i de tilfælde, hvor den blev analyseret.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af Mylotarg overdosering fra klinisk praksis. Der blev ikke testet enkeltdoser højere end 9 mg/m^2 hos voksne. Behandling af en MYLOTARG overdosis skal bestå af generelle støtteforanstaltninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, andre monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, ATC-kode: L01FX02

Virkningsmekanisme
Gemtuzumab ozogamicin er et CD33-målrettet ADC. Gemzumab er et humaniseret immunoglobulin, klasse G, undergruppe 4 (IgG4) antistof, der specifikt genkender humant CD33. Antistofdelen binder specifikt til antigenet CD33, et sialinsyreafhængigt adhæsionsprotein fundet på overfladen af myeloid leukæmiske blaster og umodne normale celler af myelomonocytisk afstamning, men ikke på normale hæmatopoietiske stamceller. Det lille molekyle, N-acetyl-gamma-calicheamicin, er et cytotoksisk semisyntetisk naturligt stof. N-acetyl-gamma-calicheamicin er kovalent bundet til antistoffet via en AcBut (4-(4-acetylfenolat) smørsyre)-binding. Non-kliniske data tyder på, at gemtuzumab ozogamicins aktivitet mod cancer skyldes bindingen af ADC til cancerceller, der udtrykker CD33, efterfulgt af internalisering af ADC-CD33-komplekset og den intracellulære frigivelse af N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazid via hydrolytisk spaltning af bindingen. Aktivering af N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazid inducerer brud på dobbeltstrenget DNA, hvorefter der induceres standsning af cellecyklus og apoptotisk celledød.

Det antages at høj mætningsprocent af CD33 antigen-sites er nødvendig for maksimal overførsel af calicheamicin til leukæmiske blasterceller. Adskillige enkeltstof-studier målte CD33-mætning efter MYLOTARG dosering hos patienter med recidiveret og refraktær AML. På tværs af alle studier blev der observeret næsten maksimal mætning af perifert CD33 efter MYLOTARG dosering på alle dosisniveauer på 2 mg/m² og derover, hvilket antyder, at en lav dosis gemtuzumab ozogamicin er tilstrækkelig til at binde alle tilgængelige CD33-steder.

Klinisk virkning og sikkerhed

ALFA-0701-studie hos tidligere ubehandlede patienter med de novo AML
Sikkerhed og virkning af MYLOTARG er blevet vurderet i et multicenter, randomiseret, open-label fase 3-studie, hvor man sammenlignede tilføjelse af MYLOTARG til et standard kemoterapi-induktionsregimen med daunorubicin og cytarabin (DA) kontra DA alene. Egnede patienter var i alderen 50 til 70 år med tidligere ubehandlet *de novo* AML (Studiet ALFA-0701). Patienter med akut promyelocyt leukæmi (APL, AML3) samt patienter med AML udviklet fra myelodysplastisk syndrom (MDS) eller sekundær AML var ekskluderet fra studiet.

Det primære endepunkt var hændelsesfri overlevelse (EFS). De sekundære endepunkter omfattede CR- og CRp-rater, relapsfri overlevelse (RFS), samlet overlevelse (OS) og sikkerhed ved kombinationen DA med eller uden MYLOTARG.

I alt blev 271 patienter randomiseret i dette studie med 135 til induktionsbehandling af 3+7 DA plus fraktioneret 3 mg/m^2 x 3 doser MYLOTARG og 136 til 3+7 DA alene (se pkt. 4.2). Der blev tilladt et andet forløb med induktionsbehandling med DA, men uden MYLOTARG, uanset hvilken randomiseringsarm. Patienter fra begge arme, der ikke var i det andet forløb af induktionsbehandlingen og ikke opnåede et CR efter induktion, kunne modtage en salvage-behandling bestående af idarubicin, AraC og granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF).

Patienter med CR eller CRp fik konsolideringsterapi med 2 behandlingsforløb, herunder DNR og AraC med eller uden MYLOTARG i henhold til deres oprindelige randomisering. Patienter, der oplevede remission, kvalificerede sig også til allogen transplantation. Der anbefaledes et interval på mindst to måneder mellem den sidste dosis MYLOTARG og transplantation.

Patienternes gennemsnitsalder var 62 år (mellem 50 og 70 år), og de fleste patienter (87,8 %) havde Eastern Cooperative Oncology Group præstationsstatus (ECOG PS) på 0 til 1 ved baseline. Baselinekarakteristika var jævn fordelt mellem behandlingsarmene med undtagelse af køn, da en højere procentdel af mænd var inkluderet i MYLOTARG-armen (54,8 %) end i armen, der kun fik DA (44,1 %). Generelt havde 59,0 % og 65,3 % af patienterne dokumenteret gunstig/middel

sygdomsrisiko ifølge henholdsvis National Comprehensive Cancer Network (NCCN) og European LeukaemiaNet (ELN) 2010 risikoklassifikationen. CD33-ekspression på AML-blaster med flowcytometri harmoniseret ud fra lokale laboratorieresultater blev bestemt hos i alt 194/271 (71,6 %) patienter. Få patienter (13,7 %) havde lav CD33-ekspression (færre end 30 % blaster).

Studiet nåede sit primære mål at vise, at MYLOTARG tilføjet i fraktionerede doser (3 mg/m^2 × 3 doser) til standard induktions-kemoterapi til patienter med tidligere ubehandlet *de novo* AML resulterede i en statistisk signifikant og klinisk meningsfuld forbedring af EFS. Medianen for hændelsesfri overlevelse var 17,3 måneder (95 % CI: 13,4-30,0) i MYLOTARG-armen sammenlignet med 9,5 måneder (95 % CI: 8,1-12,0) i DA-armen alene; hazardratio (HR) 0,562 (95 % CI: 0,415-0,762); dobbeltsidet p=0,0002 med log-rank test. Resultaterne fra ALFA-0701-studiet er sammenfattet i Skema 8, og Kaplan-Meier-kurven for EFS er vist i Figur 1.

Skema 8. Resultater fra ALFA-0701-studiet (mITT population)

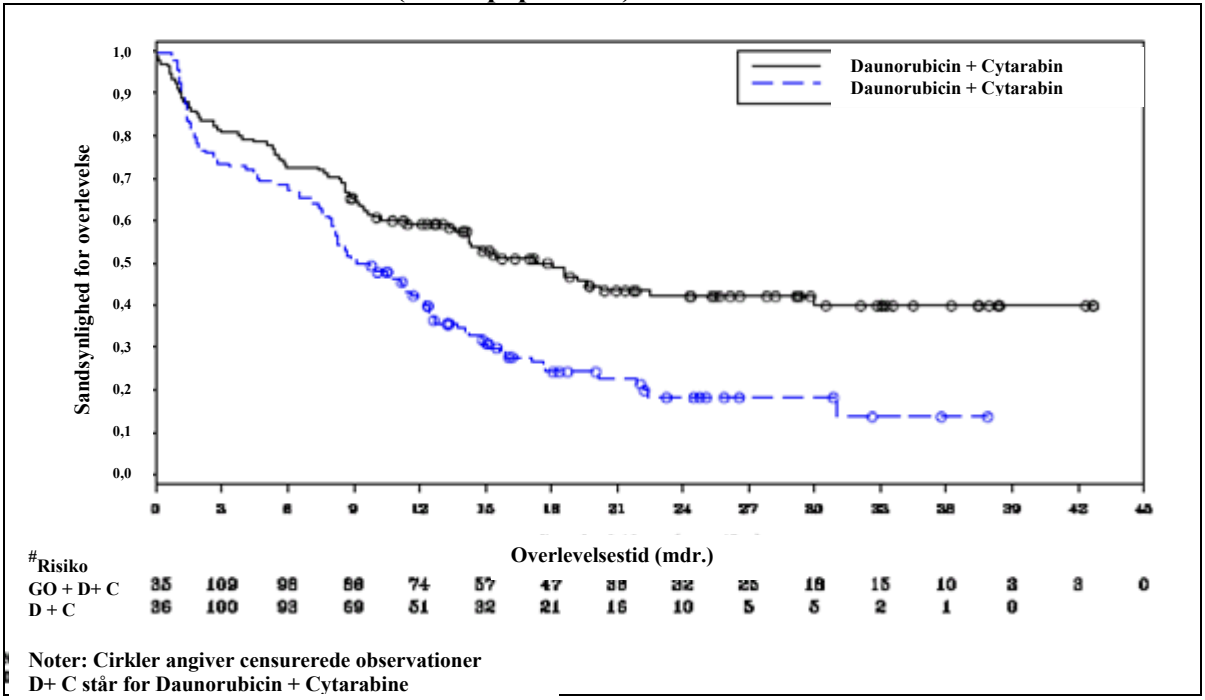
	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabin	**daunorubicin + cytarabin**
Hændelsesfri overlevelse (ved investigator)	**N=135**	**N=136**
Antal hændelser, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Median EFS i måneder [95 % CI][a,]	17,3 [13,4-30,0]	9,5 [8,1-12,0]
2-årig EFS-sandsynlighed [95 % CI][b]	42,1 (32,9-51,0)	18,2 [11,1-26,7]
3-årig EFS-sandsynlighed [95 % CI][b]	39,8 [30,2-.49,3]	13,6 [5,8-24,8]
Hazard ratio [95 % CI][c]	0,562 [0,415-0,762]	
p-værdi[d]	0,0002	
Relapssfri overlevelse (ved investigator)	**N=110**	**N=100**
Antal hændelser, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Median for progressionsfri overlevelse i måneder [95 % CI][a]	28,0 (16,3 - ikke estimerbart)	11,4 [10,0-14,4]
Hazard ratio [95 % CI] [c]	0,526 [0,362-0,764]	
p-værdi[d]	0,0006	
Samlet overlevelse	**N=135**	**N=136**
Antal dødsfald, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Median samlet overlevelse i måneder [95 % CI][a]	27,5 [21,4-45,6]	21,8 [15,5-27,4]
Hazard ratio [95 % CI][c]	0,807 [0,596-1,093]	
p-værdi[d]	0,1646	
Responsrate (ved investigator)	**N=135**	**N=136**
Samlet respons % [95 % CI][e]	81,5 [73,89-87.64]	73,5 [65,28-80,72]
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Risikodifference [95 % CI][f]	7,95[-3,79-19,85]	
p-værdi[g]	0,1457	

På grundlag af den primære definition på EFS: hændelsesdatoer (induktionssvigt, tilbagefald eller dødsfald) bestemt ved investigators vurdering.
mITT-populationen omfattede alle patienter, der var randomiserede, medmindre samtykke var tilbagekaldt før behandlingsstart, og blev analyseret i henhold til den oprindelige randomiseringsarm.
Forkortelser: CR = komplet remission; CRp = komplet remission med ufuldstændig bedring af trombocyttal; CI = konfidensinterval; EFS = hændelsesfri overlevelse; mITT = modificeret *intent-to-treat*; n = tal; N = antal; NE = ikke estimerbart; OS = samlet overlevelse; RFS = relapsfri overlevelse.

a. Median estimeret ud fra Kaplan-Meier kurven; CI baseret på Brookmeyer-Crowley metoden med log-log transformation.
b. Estimeret ud fra Kaplan-Meier kurven. Sandsynlighed (%) beregnet med produktgrænsemetoden; CI beregnet ud fra log-log transformation af sandsynlighed for overlevelse ved hjælp af normalfordeling samt Greenwood-formlen.
c. Baseret på Cox proportional hazards-model versus daunorubicin + cytarabin.
d. dobbeltsidet p-værdi fra log-rank test.

e. Respons defineret som CR+CRp.
f. Samlet responsdifference; CI baseret på Santner og Snell-metoden.
g Baseret på Fishers eksakte test.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurven for hændelsesfri overlevelse (investigators vurdering) fra studiet ALFA-0701 (mITT population)



Noter: Cirkler angiver censurerede observationer
D+ C står for Daunorubicin + Cytarabine

Forkortelser: C = cytarabin; D = daunorubicin; GO = gemtuzumab ozogamicin; mITT= modifieceret *intent-to-treat*.

Anvendelse ved AML med ugunstige cytogenetiske forandringer
I analyse af subgrupper i ALFA-0701 blev EFS ikke forbedret ved tilføjelsen af MYLOTARG til standard kombinationskemoterapi hos patienter, der havde ugunstig risiko-cytogenetik. (HR 1,11; 95 % CI: 0,63; 1,95). EFS og OS analyseret i forhold til cytogenetisk risiko-klassifikation og cytogenetisk/molekylær risiko-klassifikation ses i skema 9 og skema 10.

Skema 9. Hændelsesfri overlevelse (investigators vurdering) i forhold til AML risiko-klassifikation fra studie ALFA-0701 (mITT Population)

	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabin	**daunorubicin + cytarabin**
Cytogenetik (god/intermediær), N	**94**	**95**
Antal hændelser, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Median EFS i måneder [95% CI][a]	22,5 [15,5-ikke estimerbart]	11,6 [8,3-13,7]
Hazard ratio [95% CI][b]	0,460 [0,313-0,676]	
p-værdi[c]	< 0,0001	
Cytogenetik (ugunstig), N	**27**	**30**
Antal hændelser, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Median EFS i måneder [95% CI][a]	4,5 [1,1-7,4]	2,8 [1,6-8,7]
Hazard ratio [95% CI][b]	1,111 [0,633-1,949]	
p-værdi[c]	0,7151	
ELN (god/intermediær), N	**86**	**91**
Antal hændelser, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Median EFS i måneder [95% CI][a]	22,5 [15,5-ikke estimerbart]	12,2 [8,5-14,3]
Hazard ratio [95% CI][b]	0,485 [0,325-0,724]	
p-værdi[c]	0,0003	
ELN (dårlig/ugunstig), N	**37**	**36**
Antal hændelser, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Median EFS i måneder [95% CI][a]	7,4 [3,7-14,3]	4,0 [1,7-8,6]
Hazard ratio [95% CI][b]	0,720 [0,430-1,205]	
p-værdi[c]	0,2091	

ALFA-0701 studiet var ikke designet til fremadrettet at evaluere fordelen af Mylotarg i undergrupper, analysen er kun vist her af beskrivelsesmæssige årsager.

På grundlag af den primære definition på EFS: hændelsesdatoer (induktionssvigt, tilbagefald eller dødsfald) bestemt ved investigators vurdering.

mITT-populationen omfattede alle patienter, der var randomiserede, medmindre samtykke var tilbagekaldt før behandlingsstart, og blev analyseret i henhold til den oprindelige randomiseringsarm.

Forkortelser: AML= akut myeloid leukæmi; CI=konfidenceinterval; EFS= hændelsesfri overlevelse; ELN=European LeukaemiaNet; mITT=modificeret *intent-to-treat*; n=antal; N=antal.

a. Median estimeret ud fra Kaplan-Meier kurven; baseret på Brookmeyer-Crowley metoden med log-log transformation.
b. Baseret på Cox proportional hazards-model versus daunorubicin + cytarabin.
c. 2-sided p-værdi fra log-rank test.

Skema 10. Samlet overlevelse i forhold til AML risiko klassifikation fra studie ALFA-0701 (mITT Population)

	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabine	**daunorubicin + cytarabine**
Cytogenetik (god/intermediær), N	**94**	**95**
Antal dødsfald, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
Median OS i måneder [95% CI][a]	38,6 [24,4-NE]	26,0 [18,9-39,7]
Hazard ratio [95% CI][b]	0,747 [0,511-1,091]	
p-værdi[c]	0,1288	
Cytogenetik (ugunstig), N	**27**	**30**
Antal dødsfald, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
Median OS i måneder [95% CI][a]	12,0 [4,2-14,2]	13,5 [9,4-27,3]
Hazard ratio [95% CI][b]	1,553 [0,878-2,748]	
p-værdi[c]	0,1267	
ELN (god/intermediær), N	**86**	**91**
Antal dødsfald, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
Median OS i måneder [95% CI][a]	45,6 [25,5-NE]	26,9 [19,3-46,5]
Hazard ratio [95% CI][b]	0,730 [0,489-1,089]	
p-værdi[c]	0,1216	
ELN (dårlig/ugunstig), N	**37**	**36**
Antal dødsfald, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
Median OS i måneder [95% CI][a]	13,2 [7,0-18,5]	13,5 [10,8-19,8]
Hazard ratio [95% CI][b]	1,124 [0,677-1,867]	
p-værdi[c]	0,6487	

ALFA-0701 studiet var ikke designet til fremadrettet at evaluere fordelen af Mylotarg i undergrupper, analysen er kun vist her af beskrivelsesmæssige årsager.
mITT-populationen omfattede alle patienter, der var randomiserede, medmindre samtykke var tilbagekaldt før behandlingsstart, og blev analyseret i henhold til den oprindelige randomiseringsarm.
Forkortelser: AML= akut myeloid leukæmi; CI=konfidenceinterval; ELN=European LeukaemiaNet; mITT=modificeret *intent-to-treat*; n=antal; N=antal; ; NE=ikke estimerbart; OS=Samlet overlevelse.

b. Median estimeret ud fra Kaplan-Meier kurven; baseret på Brookmeyer-Crowley metoden med log-log transformation.

e. Baseret på Cox proportional hazards-model versus daunorubicin + cytarabin.

f. 2-sided p-værdi fra log-rank test.

Pædiatrisk population

Tidligere ubehandlet AML

COG AAML 0531

I et randomiseret studie (COG AAML0531), der evaluerede standard kemoterapi alene eller kombineret med MYLOTARG hos 1.063 nyligt diagnosticerede børn med AML (93,7 % af patienterne var <18 år) og unge (6,3 % af patienterne), hvor gennemsnitsalderen var 8,9 år (interval: 0-29 år). Patienter med *de novo* AML blev randomiseret til enten standard 5-trins forløb med kemoterapi alene eller til den samme kemoterapi med 2 doser MYLOTARG (3 mg/m^2/dosis) administreret én gang under induktionsforløb 1 og én gang under intensiveringsforløb 2. Studiet viste, at tilføjelse af MYLOTARG til intensiv kemoterapi forbedrede hændelsesfri overlevelse (3 år: 50,6 % versus 44,0 %; HR 0,838; 95 % CI: 0,706-0,995; p=0,0431) i *de novo* AML forårsaget af en reduceret risiko for tilbagefald med tendens til længerevarende OS i MYLOTARG-armen, som ikke var statistisk signifikant (3 år: 72,4 % versus 67,6 %; HR 0,904; 95 % CI: 0,721-1,133, p=0,3799). Det blev dog også konstateret, at der sås forhøjet toksicitet (post-remission toksisk dødelighed) hos patienter med lavrisiko AML, hvilket blev henført til den længerevarende neutropeni, som opstod efter at have fået gemtuzumab ozogamicin under intensiveringsforløb 2 (se pkt. 4,2 og 4.8). Samlet døde 29 (5,5%) patienter i MYLOTARG-armen og 15 (2,8%) patienter i komparator-armen under remission. Derfor blev den optimale dosis gemtuzumab ozogamicin for pædiatriske patienter ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

MyeChild 01

Den største dosisfastsættelsesdel af det pædiatriske studie MyeChild 01 undersøgte det antal doser af MYLOTARG 3 mg/m^2 (op til maksimalt 3 doser; hver dosis var på højst ét 5 mg hætteglas/dosis), der kan kombineres sikkert med cytarabin plus enten mitoxantron eller liposomal daunorubicin i induktionsbehandling. De vigtigste inklusionskriterier omfattede patienter i alderen ≥ 12 måneder og < 18 år ved indtræden i forsøget og diagnosen AML/højrisiko-MDS (> 10 % blaster i knoglemarven)/isoleret myeloidt sarkom uden tidligere behandling. Der var 3 kohorter med forskellige antal MYLOTARG-infusioner i induktionsfasen: Kohorte 1 (n = 15): Patienterne fik en enkelt dosis af MYLOTARG (3 mg/m^2) på dag 4 i forløb 1 af induktionskemoterapi. Kohorte 2 (n = 20): Patienterne fik en enkelt dosis MYLOTARG (3 mg/m^2) på dag 4 og 7 i forløb 1 af induktionskemoterapi. Kohorte 3 (n = 19): Patienterne fik en enkelt dosis MYLOTARG (3 mg/m^2) på dag 4, 7 og 10 i forløb 1 af induktionskemoterapi. Blandt de 55 tilmeldte patienter var 30 (54,5 %) patienter i alderen 2 år til < 12 år, 32 (58,2 %) patienter var drenge, og medianalderen for alle patienter var 7,0 (interval: 1; 17) år. Virkning var et sekundært endepunkt, men bedste samlede respons (CR+CRi) blandt behandlede patienter (n = 54) blev opnået hos 49 (90,7 %; 95 % CI: 79,7 %; 96,9 %) patienter (kohorte 1 80,0 %, kohorte 2 95,0 %, kohorte 3 94,7 %). MRD-negativitet blev rapporteret hos 35 (71,4 %) patienter efter forløb 2 af behandlingen (kohorte 1 58,3 %, kohorte 2 78,9 %, kohorte 3 72,2 %). MyeChild 01-studiet er stadig i gang. Den optimale dosis gemtuzumab ozogamicin for pædiatriske patienter er endnu ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

Recidiverende eller refraktær AML

Der blev udført en systematisk litteraturgennemgang af studier fra 16 publicerede artikler plus US Expanded Access Study, som omfattede 454 patienter, for at evaluere MYLOTARG hos pædiatriske patienter med recidiverende eller refraktær AML, der fik MYLOTARG som enten monoterapi (enkelt eller fraktioneret dosering) eller kombinationsbehandling (se pkt. 4.8). Den mediane studiestørrelse var 15 patienter med et interval på 5-105 patienter. Det samlede interval for minimum- og maksimumalder var 0 til 22,3 år, med en samlet medianalder på 8,7 år på behandlingstidspunktet.

De fleste studier blev gennemført i en kontekst med *compassionate use* (70,6 %). MYLOTARG blev givet som monoterapi i 47,1 % af studierne, som del af en kombination i 23,5 % af studierne og i begge behandlingsregimer i 29,4 % af studierne. Den totale dosering af MYLOTARG varierede fra 1,8 mg/m^2 til 9 mg/m^2. Når MYLOTARG blev givet i kombination, blev der anvendt et cytarabin-baseret regime i 8 ud af de 9 studier. I 23,5 % af studierne fik størstedelen af patienterne fraktionerede (3 mg/m^2 på dag 1, 4 og 7) doser af MYLOTARG, mens der i 35,3 % af studierne blev givet doser over 3 mg/m^2. MYLOTARG blev givet som induktionsbehandling i de fleste studier (82,4 %).

Med MYLOTARG-monoterapi var responsraten (CR/CRp/CRi; vægtet gennemsnit på tværs af studier) 33,3 % med fraktioneret dosering (1 studie) og 24,3 med ikke-fraktioneret dosering (9 studier). Ved kombinationsbehandling var responsraten 49,0 % med ikke-fraktioneret MYLOTARG (3 studier) og 38,8 % med fraktioneret MYLOTARG (2 studier).

Sikkerhedsoplysninger vedrørende myelosuppression, infektioner, samlet VOD og VOD efter HSCT samt dødsfald, som er kendte bivirkninger af MYLOTARG (se pkt. 4.8 og skema 7) blev fundet i litteraturen.

Begrænsninger ved denne analyse omfatter den lille populationsstørrelse i nogle af studierne, studiernes heterogenitet og manglen på kontroldata i denne kontekst.

Kardiel elektrofysiologi

Virkningen af MYLOTARG på korrigeret QT-interval blev evalueret i monoterapistudiet B1761031 hos 50 voksne patienter med recidiverende eller refraktær CD33-positiv AML. Ved terapeutiske plasmakoncentrationer var den største ændring i middel QTcF-interval fra baseline 5,10 msek (90 % CI: 2,15; 8,06 msek). Der var ingen patienter med en maksimal QTcF-stigning fra baseline på > 60 msek, og ingen patienter havde et QTcF > 480 msek. Én (1) hændelse med henholdsvis

atrieflimren (grad 3) og supraventrikulær takykardi (grad 3) forekom hos den samme patient. Der bliv ikke rapporteret om nogen bivirkninger i form af grad 4 eller grad 5 ledningsforstyrrelser i hjertet.

Baseret på analysen af koncentration-QTc-intervallet var den forventede mediane ændring i QTcF fra baseline for totalt hP67.6 antistof 0,842 msek (95 % CI: -1,93; 3,51 msek) ved et gennemsnitligt observeret plasma C_{max}. For ukonjugeret calicheamicin var den forventede mediane ændring i QTcF fra baseline 0,602 msek (95 % CI: -2,17; 2,72 msek) ved et omtrentlig observeret plasma C_{max} efter administration ved det anbefalede doseringsregime for MYLOTARG.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Gemtuzumab ozogamicin er et antistof-lægemiddelkonjugat (ADC) sammensat af det CD33-rettede monoklonale antistof (hP67.6), der er kovalent bundet til det cytotoksiske stof N-acetyl-gamma-calicheamicin. Farmakokinetikken (PK) for gemtuzumab ozogamicin beskrives ved måling af PK-karakteristika for antistoffet (hP67.6) samt konjugerede og ukonjugerede calicheamicin-derivater.

Kliniske PK-data blev indsamlet efter et monobehandlingsdoseringsregime med MYLOTARG (3 mg/m^2 op til ét 5 mg hætteglas på dag 1, 4, 7) hos voksne patienter med recidiverende/refraktær AML. Eksponeringerne, målt som geometrisk middel AUC_{336} og C_{max} efter flere doser for konjugeret calicheamicin og totalt hP67.6 antistof, var henholdsvis 461 500 pg.t/ml og 11 740 pg/ml; 26 820 ng.t/ml og 585,6 ng/ml. PK-data for ukonjugeret calicheamicin præsenteres ikke på grund af problemer med ustabilitet i plasma.

Fordeling
Bindingen *in vitro* af N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazid til humane plasmaproteiner er ca. 97 %. N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazid er et substrat af P-glykoprotein (P-gp) in vitro. Hos patienter viste den samlede fordelingsvolumen af hP67.6 antistof (summen af V_1 (13,0 l) og V_2 (6,91 l)) sig at være ca. 20 l.

Biotransformation
Den primære metaboliske vej for gemtuzumab ozogamicin forventes at være hydrolytisk frigivelse af N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazid. *In vitro*-studier har påvist, at N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazid bliver metaboliseret i stor udstrækning, primært via non-enzymatisk reduktion af disulfiddelen. De resulterende metabolitters aktivitet (cytotoksicitet) forventes at være væsentligt svækket.

Lægemiddelinteraktioner

Andre lægemidlers virkning på gemtuzumab ozogamicin
N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazid metaboliseres *in vitro* primært via non-enzymatisk reduktion. Derfor vil samtidig administration af gemtuzumab ozogamicin og hæmmere eller fremkaldere af cytokrom P450 (CYP) eller uridindifosfatglucuronosyltransferase (UGT) sandsynligvis ikke ændre eksponeringen for N-acetyl-gamma-calicheamicin-dimethylhydrazid.

Baseret på farmakokinetiske (PK) populationsanalyser forventes det ikke, at kombinationen med gemtuzumab ozogamicin og hydroxyurea, DNR og AraC vil forårsage klinisk meningsfulde ændringer i PK af hP67.6 eller ukonjugeret calicheamicin.

Gemtuzumab ozogamicins virkninger på andre lægemidler

Virkning på CYP-substrater
In vitro viste N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazid og gemtuzumab ozogamicin et lavt potentiale for at hæmme aktiviteten af CYP1A2, CYP2A6 (udelukkende testet med gemtuzumab ozogamicin), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5 ved klinisk relevante koncentrationer. *In vitro* havde N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazid og gemtuzumab ozogamicin lavt potentiale for at fremme CYP1A2-, CYP2B6- og CYP3A4-aktivitet ved klinisk relevante koncentrationer.

Virkning på UGT-substrater
In vitro viste N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazid og gemtuzumab ozogamicin lavt potentiale for at hæmme aktiviteten af UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7 ved klinisk relevante koncentrationer.

Virkning på lægemiddel-transportsubstrater
In vitro havde N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazid lavt potentiale for at hæmme aktiviteten for P-gp, brystcancerresistent protein (BCRP), galdesalt-eksportpumpen (BSEP), *multidrugresistance*-protein (MRP) 2, *multidrug and toxin extrusion*-protein (MATE)1, og MATE2K, organisk aniontransporter (OAT)1 og OAT3, organisk kationtransporter (OCT) 2, organisk anion-transport-polypeptid (OATP) 1B1 og OATP1B3 ved klinisk relevante koncentrationer.

Virkning på co-administrerede kemoterapeutiske midler
Baseret på farmakokinetiske (PK) populationsanalyser forventes det ikke, at kombinationen med gemtuzumab ozogamicin og hydroxyurea, DNR og AraC vil forårsage klinisk meningsfulde PK-ændringer af disse stoffer.

Elimination
Farmakokinetikken for gemtuzumab ozogamicin blev karakteriseret med en 2-kompartmentmodel med lineære og tidsafhængige clearance-komponenter. Hos 50 patienter med recidiverende eller refraktær AML var clearance af totalt hP67.6 antistof 0,288 l/t efter et monobehandlingsdoseringsregime med MYLOTARG (3 mg/m^2 op til ét 5 mg hætteglas på dag 1, 4, 7), og den terminale eliminationshalveringstid ($t_{½}$) blev estimeret til at være 96,6 t.

Farmakokinetik i specifikke grupper af forsøgspersoner eller patienter

Alder, race og køn
Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse påvirker alder, race eller køn ikke omsætningen af gemtuzumab ozogamicins i væsentlig grad.

Nedsat leverfunktion
Der er ikke udført formelle PK-studier af gemtuzumab ozogamicin hos patienter med nedsat leverfunktion.

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse forventes det ikke, at clearance af gemtuzumab ozogamicin (hP67.6 antistof og ukonjugeret calicheamicin) påvirkes ved let nedsat leverfunktion, som defineret af National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG). Analyserne omfattede 405 patienter i følgende NCI ODWG-kategorier over funktionsnedsættelse: let (B1, n=58 og B2, n=19), moderat (C, n=6) og normal leverfunktion (n=322) (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion
Der er ikke udført formelle PK-studier af gemtuzumab ozogamicin hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser af 406 patienter er clearance af gemtuzumab ozogamicin hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CLcr 60-89 ml/min., n=149) eller moderat nedsat nyrefunktion (CLcr 30-59 ml/min., n=47), det samme som hos patienter med normal nyrefunktion (CL_{cr} ≥ 90 ml/min., n=209). Der er ikke udført PK-studier af gemtuzumab ozogamicin hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Kliniske PK-data blev indsamlet efter et induktionsbehandlingsdoseringsregime med MYLOTARG (3 mg/m^2 op til ét 5 mg hætteglas på dag 4, 7 og 10) hos pædiatriske patienter i alderen ≥ 12 måneder med nydiagnosticeret AML. Eksponeringerne, målt som geometrisk middel AUC_{tau} og C_{max} efter den

tredje dosis for konjugeret calicheamicin og totalt hP67.6 antistof, var henholdsvis 777 300 pg.t/ml og 24 340 pg/ml; 46 500 ng.t/ml og 1 336 ng/ml.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet ved gentagne doser
Toksicitet forekom overvejende i lever, knoglemarv og lymfeorganer, hæmatologiske parametre (nedsat erytrocytvolumen og antal leukocytter, hovedsageligt lymfocytter), nyrer, øjne samt hanlige og hunlige reproduktionsorganer. Virkning på rotters lever, nyre, hanrotters reproduktive organer og abers lymfevæv (ved ca. 18 gange større hos rotter og 36 gange større hos aber end human klinisk eksponering efter tredje humane dosis på 3 mg/m^2 baseret på AUC) var ikke reversibel. Der sås skadelige virkninger på hunlige reproduktionsorganer og øjne hos aber i 12-ugers studiet (henholdsvis ca. 193 og 322 gange human klinisk eksponering efter tredje humane dosis på 3 mg/m^2 baseret på AUC_{168}). Betydning for mennesker af de irreversible fund hos dyr er uvis. Der er ikke observeret virkninger på nervesystemet hos dyr efter administration af MYLOTARG. Der blev set forandringer i nervesystemet hos rotter med andre antistof-calicheamicin konjugater.

Genotoksicitet
Gemtuzumab ozogamicin har vist sig at være klastogent. Dette stemmer overens med den kendte induktion af DNA-brud, som calicheamicin og andre tumorhæmmende enediyn-antibiotika medfører. N-acetyl-gamma-calicheamicin DMH (det frigivne cytotoksin) viste sig at være mutagent og klastogent.

Karcinogenicitet
Der er ikke udført formelle karcinogenicitetsstudier med gemtuzumab ozogamicin. I toksicitetsstudierne udviklede rotter præ-neoplastiske læsioner (minimal til svag oval celle hyperplasi) i leveren ved ca. 54 gange human klinisk eksponering efter den tredje humane dosis på 3 mg/m^2 baseret på AUC_{168}. Der blev ikke observeret præ-neoplastiske eller neoplastiske læsioner hos aber ved op til ca. 115 gange human klinisk eksponering efter den tredje humane dosis på 3 mg/m^2 baseret på AUC_{168}. Betydning for mennesker af disse fund hos dyr er uvis.

Reproduktionstoksicitet
I et fertilitetsstudie hos hunrotter blev der observeret lidt lavere antal corpora lutea og øget embryomortalitet med maternel toksicitet (ved ca. 9,7 gange human klinisk eksponering efter den tredje humane dosis på 3 mg/m^2 baseret på AUC_{168}). Der er observeret virkning på reproduktionsorganer hos hunaber i 12-ugers studiet (ovarie-, salpinx-, uterus- og cervixatrofi ved ca. 193 gange den humane kliniske eksponering efter den tredje humane dosis på 3 mg/m^2).

I et fertilitetsstudie var virkningen på hanlig reproduktion færre spermatogonier og spermatocytter, fald i testikulære spermatider og epididymiske sædceller, vakuolisering af cellekernen i spermatider og/eller udvikling af kæmpeceller. Yderligere fund omfattede påvirkning af testikler, bitestikler og brystkirtler samt fertilitet. Når hanrotter parrede sig igen efter en 9-ugers periode uden dosering, var påvirkningen af sædceller og fertiliteten forværret, mens der var delvis bedring af spermatogonier og spermatocytter i testiklerne. Virkningen på hanrotters reproduktionsorganer var delvist reversibel og delvist ikke-reversibel (se pkt. 4.6). Der blev fundet påvirkning af hanlige reproduktionsorganer (testikler, bitestikler, sædblærer) hos aber ved ca. 66 gange den humane kliniske eksponering efter den tredje humane dosis på 3 mg/m^2.

I et embryo-føtalt toksicitetsstudie blev der observeret nedsat fostervægt, højere forekomst af føtal bølgede ribben og nedsat føtal knogledannelse. Forøget embryomortalitet og føtal morfologiske anomalier omfattede digitale misdannelser (ektrodaktyli/brakydaktyli), fravær af aortabue, anomalier i forbenenes lange knogler, misdannet skulderblad, fravær af vertebralt centrum og sammenvokset brystben. Der blev også observeret forhøjet embryomortalitet med maternel toksicitet. Den laveste dosis med embryo-føtal virkning svarede til 9,7 gange human klinisk eksponering efter tredje humane dosis på 3 mg/m^2, baseret på AUC_{168} (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Dextran 40
Saccharose
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosfatmonohydrat
Dinatriumphosfat, vandfri

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke er udført forligelighedsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas
5 år

Rekonstitueret og fortyndet opløsning
Beskyt den rekonstituerede og fortyndede MYLOTARG-opløsning mod lys. Opløsningen bør anvendes øjeblikkeligt. Den rekonstituerede eller fortyndede opløsning må ikke nedfryses.

Hvis den rekonstituerede opløsning ikke kan anvendes med det samme:

- Efter rekonstitution kan det originale hætteglas opbevares i op til 16 timer i køleskab (2°C - 8°C) eller i op til 3 timer ved stuetemperatur (under 30°C).
- Den fortyndede opløsning kan opbevares i op til 18 timer i køleskab (2°C - 8°C) og i op til 6 timer ved stuetemperatur (under 30°C). Den tilladte opbevaringstid ved stuetemperatur (under 30°C) inkluderer den nødvendige tid til fremstilling af den fortyndede opløsning, ekvilibrering, om nødvendigt, og administration til patienten. Den maksimale tid fra fremstilling af den fortyndede opløsning til og med administration bør ikke overstige 24 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Hætteglasset opbevares i den oprindelige æske for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglasset er ravfarvet type 1-glas med en prop af butylgummi og flip off-hætte med krympeforsegling. Det indeholder 5 mg gemtuzumab ozogamicin.
Hver æske indeholder 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Brug passende aseptisk teknik under rekonstitution og fortynding. MYLOTARG er lysfølsomt og skal beskyttes mod ultraviolet lys under rekonstitution, fortynding og administration.

Rekonstitution

- Beregn den nødvendige dosis (mg) MYLOTARG .
- Lad hætteglasset nå stuetemperatur (under 30°C) inden rekonstitution i ca. 5 minutter. Rekonstituér hvert hætteglas á 5 mg med 5 ml vand til injektionsvæske for at få en engangsopløsning på 1 mg/ml gemtuzumab ozogamicin.
- Slyng glasset forsigtigt for at fremme opløsning. Må ikke rystes.
- Se efter, om den rekonstituerede opløsning indeholder partikler eller er misfarvet. Den rekonstituerede opløsning kan indeholde små hvide/råhvide, uigennemsigtige til gennemsigtige, ubestemmelige fiberlignende partikler.
- MYLOTARG indeholder ikke bakteriehæmmende konserveringsmiddel.
- Hvis den rekonstituerede opløsning ikke kan anvendes med det samme, kan den opbevares i det oprindelige hætteglas i op til 16 timer i køleskab (2°C – 8°C) eller i op til 3 timer ved stuetemperatur (under 30°C). Beskyttes mod lys. Må ikke nedfryses.

Fortynding

- Beregn det rekonstituerede opløsningsvolumen, der er nødvendig for at opnå den korrekte dosis i forhold til patientens legemsoverflade. Træk denne mængde op af hætteglasset vha. en sprøjte. MYLOTARG hætteglas indeholder 5 mg lægemiddel uden overskud. Efter rekonstitution til en koncentration på 1 mg/ml, som beskrevet, er det muligt at udtage 4,5 mg (4,5 ml). Beskyttes mod lys. Eventuelt ubrugt, resterende rekonstitueret opløsning i hætteglasset skal kasseres.
- Doser skal blandes til en koncentration på mellem 0,075 mg/ml og 0,234 mg/ml i henhold til efterfølgende instruktion:
    - Doser mindre end 3,9 mg skal fremstilles til administration med sprøjte. Tilsæt rekonstitueret MYLOTARG opløsning til en sprøjte med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning til indsprøjtning til en færdig koncentration på mellem 0,075 mg/ml og 0,234 mg/ml. Beskyttes mod lys.
    - Doser større end eller lig med 3,9 mg skal fortyndes i en sprøjte eller en infusionspose i et passende volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning til indsprøjtning for at sikre en færdig koncentration på mellem 0,075 mg/ml og 0,234 mg/ml. Beskyttes mod lys.
- Hvirvl infusionsbeholderen forsigtigt for at blande den fortyndede opløsning. Må ikke omrystes.
- Efter fortynding med natriumchloridopløsning injektionsvæske 9 mg/ml (0,9%) skal MYLOTARG opløsningen straks infunderes. Hvis den fortyndede opløsning ikke anvendes straks, kan den opbevares i op til 18 timer i køleskab (2°C – 8°C) og i op til 6 timer ved stuetemperatur (under 30°C). Den tilladte opbevaringstid ved stuetemperatur (under 30°C) inkluderer den nødvendige tid til fremstilling af den fortyndede opløsning, ekvilibrering, om nødvendigt, og administration til patienten. Den maksimale tid fra fremstilling af den fortyndede opløsning til og med administration bør ikke overstige 24 timer. Beskyttes mod lys. Må ikke nedfryses.
- Det anbefales at bruge en infusionsbeholder fremstillet af PVC med DEHP, ethylenvinylacetat (EVA) eller polyolefin (polypropylen og/eller polyætylen).

Administration

- Det er nødvendigt at filtrere den fortyndede opløsning. Der skal anvendes et in-line, lavt protein-bindende 0,2 mikron polyethersulfon (PES)-filter til infusion med MYLOTARG.
- Doser indgivet med sprøjte skal bruge infusionsslanger med lille diameter (microbore) med in-line lavt protein-bindende 0,2 mikron polyethersulfon (PES)-filter.
- Under infusionen skal infusionsposen og sprøjter beskyttes mod lys (også ultraviloet lys) ved hjælp af et lysblokerende dække. Infusionsslangen behøver ikke at være beskyttet mod lys.
- Den fortyndede opløsning indgives i 2 timer. Infusionen skal være afsluttet inden for den tilladte opbevaringstid på 6 timer for den fortyndede opløsning ved stuetemperatur (under 30C).
- Det anbefales at bruge infusionsslanger fremstillet af PVC (med eller uden DEHP), polyurethan eller polyætylen.

MYLOTARG må ikke blandes eller indgives som infusion med andre lægemidler.

Se også pkt. 6.3 vedrørende fortynding, opbevaring og infusion.

Bortskaffelse

- Der skal anvendes procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af cytotoksiske lægemidler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1277/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. april 2018
Dato for seneste fornyelse: 15. november 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

12. oktober 2023

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.