

Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MYLOTARG® 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 5 mg Gemtuzumab Ozogamicin.

Nach der Rekonstitution (siehe Abschnitt 6.6) enthält die konzentrierte Lösung 1 mg/ml Gemtuzumab Ozogamicin.

Gemtuzumab Ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (*antibody-drug conjugate*, ADC) und besteht aus dem gegen CD33 gerichteten monoklonalen Antikörper (hP67.6; rekombinantes humanisiertes Immunglobulin [Ig] G4, Kappa-Antikörper, der von Säugertierzellkulturen in NS0 Zellen produziert wird), welcher kovalent an den zytotoxischen Wirkstoff N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin gebunden ist.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats)

Weißer bis cremefarbener Kuchen oder Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MYLOTARG wird angewendet für die Kombinationstherapie mit Daunorubicin (DNR) und Cytarabin (AraC) zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter *de novo* CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

MYLOTARG sollte unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arztes verabreicht werden. Eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung muss unmittelbar verfügbar sein.

MYLOTARG sollte nur bei Patienten verwendet werden, die für eine intensive Induktionstherapie infrage kommen.

Eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid, einem Antihistaminikum sowie Paracetamol wird 1 Stunde vor der Verabreichung empfohlen, um infusionsbedingte Symptome zu vermindern (siehe Abschnitt 4.4).

Es sind geeignete Maßnahmen zu treffen, um die Entwicklung einer tumorlysebedingten Hyperurikämie vorzubeugen, wie z. B. Hydratation sowie die Verabreichung von Urikostatika oder anderer Arzneimittel zur Behandlung einer Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Induktion

Die empfohlene Dosis MYLOTARG beträgt 3 mg/m²/Dosis (bis zu einem Maximum von einer 5-mg-Durchstechflasche), die an den Tagen 1, 4 und 7 über einen Zeitraum von 2 Stunden infundiert wird, in Kombination mit DNR 60 mg/m²/Tag, infundiert über 30 Minuten am Tag 1 bis Tag 3, sowie AraC 200 mg/m²/Tag mittels kontinuierlicher Infusion am Tag 1 bis Tag 7.

Wenn eine zweite Induktion erforderlich ist, sollte MYLOTARG während einer zweiten Induktionstherapie nicht verabreicht werden. Lediglich DNR und AraC sollten während eines zweiten Induktionszyklus verabreicht werden, und zwar in der folgenden empfohlenen Dosierung: DNR 35 mg/m²/Tag am Tag 1 und 2 sowie AraC 1 g/m² alle 12 Stunden am Tag 1 bis 3.

Konsolidierung

Bei Patienten, die nach der Induktion eine komplette Remission (*complete remission*, CR) erreichen (definiert als weniger als 5 % Blasten in einem normozellulärem Knochenmark bei einer absoluten Neutrophilenzahl [*absolute neutrophil count*, ANC] von mehr als 1,0 × 10⁹ Zellen/l sowie einer Thrombozytenzahl von 100 × 10⁹/l oder mehr im peripheren Blut ohne Transfusion), werden bis zu 2 Konsolidierungszyklen mit intravenösem DNR (60 mg/m² an einem Tag [erster Zyklus] bzw. zwei Tagen [zweiter Zyklus]) in Kombination mit intravenösem AraC (1 g/m² alle 12 Stunden, infundiert über einen Zeitraum von 2 Stunden vom Tag 1 bis Tag 4) und intravenösem MYLOTARG (3 mg/m²/Dosis, infundiert über einen Zeitraum von 2 Stunden bis zu einer Maximaldosis von einer 5-mg-Durchstechflasche am Tag 1) empfohlen.

Tabelle 1. Dosierungsschemata für MYLOTARG in Kombination mit Chemotherapie

| Behandlungszyklus | MYLOTARG | Daunorubicin | Cytarabin |
|---|--|---|---|
| Erster Induktionstherapiezyklus ^a | 3 mg/m ² /Dosis (bis zu einem Maximum von einer 5-mg-Durchstechflasche) an den Tagen 1, 4 und 7 | 60 mg/m ² /Tag vom Tag 1 bis Tag 3 | 200 mg/m ² /Tag vom Tag 1 bis Tag 7 |
| Zweiter Induktionstherapiezyklus (falls erforderlich) | MYLOTARG sollte während eines zweiten Induktionstherapiezyklus nicht verabreicht werden. | 35 mg/m ² /Tag vom Tag 1 bis Tag 2 | 1 g/m ² /alle 12 Stunden vom Tag 1 bis Tag 3 |
| Konsolidierungstherapiezyklus 1 ^{a,b} | 3 mg/m ² /Dosis (bis zu einem Maximum von einer 5-mg-Durchstechflasche) | 60 mg/m ² /Tag am Tag 1 | 1 g/m ² alle 12 Stunden vom Tag 1 bis |

| | | | |
|--|---|---|--|
| | am Tag 1 | | Tag 4 |
| Konsolidierungstherapiezyklus 2 ^{a,b} | 3 mg/m ² /Dosis (bis zu einem Maximum von einer 5-mg-Durchstechflasche) am Tag 1 | 60 mg/m ² /Tag vom Tag 1 bis Tag 2 | 1 g/m ² alle 12 Stunden vom Tag 1 bis Tag 4 |

^a. Informationen zur Dosisanpassung, siehe Tabelle 3 und Tabelle 4.

^b. Bei Patienten, die nach der Induktionstherapie eine komplette Remission (CR) erreichen

Anpassung von Dosierung und Behandlungsschema

Anpassung des Behandlungsschemas bei Hyperleukozytose

Bei Patienten mit AML und Hyperleukozytose (Leukozytenzahl $\geq 30.000/\text{mm}^3$) wird eine Zytoreduktion 48 Stunden vor der Gabe von MYLOTARG mittels Leukapherese, oralem Hydroxycarbamid oder AraC mit oder ohne Hydroxycarbamid zur Reduktion der Anzahl weißer Blutkörperchen (WBK) empfohlen.

Wenn AraC mit oder ohne Hydroxycarbamid zur Reduktion der Leukozytenzahl bei Patienten mit nicht vorbehandelter *de-novo*-AML mit Hyperleukozytose angewendet wird, die MYLOTARG im Rahmen genannter Kombinationstherapie erhalten sollen, ist folgendes angepasstes Behandlungsschema anzuwenden (Tabelle 2):

Tabelle 2. Anpassung des Behandlungsschemas zur Behandlung von Hyperleukozytose mit Cytarabin

| Behandlungszyklus | MYLOTARG | Daunorubicin | Cytarabin | Hydroxycarbamid |
|--|--|---|--|--|
| Erster Induktionstherapiezyklus ^a | 3 mg/m ² /Dosis (bis zu einem Maximum von einer 5-mg-Durchstechflasche) an den Tagen 3, 6 und 9 | 60 mg/m ² /Tag vom Tag 3 bis Tag 5 | 200 mg/m ² /Tag vom Tag 1 bis Tag 7 | Tag 1 (nach dem gängigen medizinischen Standard) |

Dosisempfehlungen für den Konsolidierungstherapiezyklus, siehe Tabelle 1.

^a. Weitere Informationen zur Dosisanpassung, siehe Tabelle 3 und Tabelle 4.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Eine Dosisanpassung von MYLOTARG wird je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Bestimmte Nebenwirkungen können Therapieunterbrechungen oder auch die dauerhafte Beendigung der Therapie mit MYLOTARG erfordern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

In den Tabellen 3 und 4 sind die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei hämatologischen bzw. nicht-hämatologischen Toxizitäten aufgeführt.

Tabelle 3. Dosisanpassungen bei Hämatotoxizität

| Hämatotoxizitäten | Dosisanpassungen |
|--|--|
| <p>Persistierende Thrombozytopenie (Thrombozyten < 100.000/mm³ zum geplanten Startzeitpunkt des Konsolidierungstherapiezyklus)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Beginn des Konsolidierungstherapiezyklus verschieben. • Wenn sich die Thrombozytenzahl innerhalb von 14 Tagen nach dem geplanten Startzeitpunkt des Konsolidierungstherapiezyklus auf $\geq 100.000/\text{mm}^3$ erholt haben: Konsolidierungstherapiezyklus einleiten (siehe Beschreibung in Tabelle 1). • Wenn sich die Thrombozytenzahl innerhalb von 14 Tagen nach dem geplanten Startzeitpunkt des Konsolidierungstherapiezyklus auf $< 100.000/\text{mm}^3$ und $\geq 50.000/\text{mm}^3$ erholt hat: Die Therapie mit MYLOTARG sollte nicht wiedergegeben werden und die Konsolidierungstherapie sollte nur aus DNR und AraC bestehen. • Wenn die Thrombozytenzahl über einen längeren Zeitraum als 14 Tage bei einem Wert von $< 50.000/\text{mm}^3$ bleibt, sollte die Einleitung einer Konsolidierungstherapie sowie der allgemeine Erkrankungsstatus reevaluiert und eine Knochenmarkaspiration durchgeführt werden. |
| <p>Persistierende Neutropenie</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Wenn sich die Neutrophilenzahl nicht innerhalb von 14 Tagen nach dem geplanten Startzeitpunkt des Konsolidierungstherapiezyklus (14 Tage nach vollständiger hämatologischer Regeneration von dem vorhergehenden Therapiezyklus) auf $> 500/\text{mm}^3$ erholt hat, sollte die Therapie mit MYLOTARG beendet werden. MYLOTARG sollte dann nicht in der Konsolidierungstherapie benutzt werden. |

Abkürzungen: AML = akute myeloische Leukämie; AraC = Cytarabin; DNR = Daunorubicin

Tabelle 4. Dosisanpassungen bei nicht-hämatologischen Toxizitäten

| Nicht-hämatologische Toxizitäten | Dosisanpassungen |
|---|---|
| VOD/ SOS | Behandlung mit MYLOTARG beenden (siehe Abschnitt 4.4). |
| Gesamtbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ und AST und/ oder ALT $> 2,5 \times \text{ULN}$ | Die Gabe von MYLOTARG bis zur Erholung des Gesamtbilirubinwerts auf $\leq 2 \times \text{ULN}$ sowie AST und ALT auf $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ vor jeder neuer Gabe verschieben. Bei sequentiellen Applikationen von MYLOTARG sollte das Auslassen einer Dosis bei einer Verzögerung von mehr als 2 Tagen erwogen werden. |
| Infusionsbedingte Reaktionen | Die Infusion unterbrechen und eine geeignete medizinische Behandlung basierend auf der Schwere der Symptome einleiten. Patienten sind zu überwachen bis die klinischen Zeichen und Symptome vollständig abgeklungen sind und die Infusion fortgesetzt werden kann. Bei schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen ist eine dauerhafte Beendigung der Therapie zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4). |
| Andere schwere oder lebensbedrohliche nicht-hämatologische Toxizitäten | Die Therapie mit MYLOTARG solange unterbrechen bis eine Erholung auf einen nicht mehr als milden Toxizitätsschweregrad erfolgt ist. Bei sequentiellen Applikationen von MYLOTARG sollte das Auslassen einer Dosis bei einer Verzögerung von mehr als 2 Tagen erwogen werden. |

Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; SOS = *sinusoidales Obstruktionsyndrom*; ULN = oberer Grenzwert (*upper limit of normal*); VOD = venookklusive Lebererkrankung

Besondere Patientengruppen

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung, definiert als Gesamtbilirubinwert $\leq 2 \times$ oberer Grenzwert (*upper limit of normal*, ULN) sowie Aspartat-Aminotransferase (AST)/ Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$, ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Die Gaben von MYLOTARG sind bis zur Erholung des Gesamtbilirubinwerts auf $\leq 2 \times \text{ULN}$ sowie der AST/ ALT auf $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (vor jeder neuer Gabe) zu verschieben (siehe Tabelle 4, Abschnitte 4.4 und 5.2).

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit milder bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. MYLOTARG wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Es erfolgt keine Ausscheidung von MYLOTARG über die Nieren; die Pharmakokinetik bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MYLOTARG bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

MYLOTARG ist für die intravenöse Anwendung vorgesehen und muss vor der Verabreichung rekonstituiert und verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6). Nach Rekonstitution auf eine Konzentration von 1 mg/ml enthält eine Durchstechflasche 4,5 mg (4,5 ml) Lösung zur Entnahme. Die rekonstituierte und verdünnte Lösung ist intravenös per Infusion über einen Zeitraum von 2 Stunden und unter engmaschiger klinischer Überwachung (einschließlich Puls, Blutdruck und Körpertemperatur) zu verabreichen. MYLOTARG sollte nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Lebertoxizität, einschließlich venookklusiver Lebererkrankung/ sinusoidales Obstruktionssyndrom (VOD/ SOS)

Lebertoxizität, einschließlich lebensbedrohlichen und in manchen Fällen tödlichen Leberversagens und VOD/ SOS, wurden bei mit MYLOTARG behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Basierend auf einer Analyse potenzieller Risikofaktoren besteht bei erwachsenen Patienten, die MYLOTARG als Monotherapie entweder vor oder nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) erhalten haben, sowie bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer VOD (siehe Abschnitt 4.8.).

Aufgrund des Risikos einer/eines VOD/ SOS sind die Zeichen und Symptome von VOD/ SOS engmaschig zu überwachen. Dazu zählen erhöhte Werte von ALT, AST, Gesamtbilirubin und alkalischer Phosphatase (diese sind vor jeder Gabe von MYLOTARG zu kontrollieren), Hepatomegalie (evtl. schmerzhaft), rasche Gewichtszunahme und Aszites. Durch die Kontrolle des Gesamtbilirubinwerts allein werden möglicherweise nicht alle Patienten mit einem Risiko für VOD/ SOS erkannt. Bei Patienten, die abnormale Leberwerte entwickeln, wird eine häufigere Kontrolle der Leberwerte und klinischen Zeichen und Symptome von Lebertoxizität empfohlen. Bei Patienten, die im Verlauf eine HSCT erhalten, wird eine engmaschige Überwachung der Leberwerte während des Zeitraums nach der HSCT empfohlen. Es wurde kein eindeutiger Zusammenhang

zwischen einer VOD und dem Zeitpunkt der HSCT bei Verwendung höherer Dosen von MYLOTARG als Monotherapie festgestellt. In der Studie ALFA-0701 wurde jedoch ein zeitlicher Abstand von 2 Monaten zwischen der letzten Dosis MYLOTARG und der HSCT empfohlen.

Die Behandlung von klinischen Zeichen und Symptomen einer Lebertoxizität kann eine Therapieunterbrechung oder die Beendigung der Therapie mit MYLOTARG erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, bei denen VOD/ SOS auftritt, sollte die Therapie mit MYLOTARG dauerhaft beendet werden und eine spezifische Therapie der VOD/ SOS gemäß medizinischem Standard eingeleitet werden.

Infusionsbedingte Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie)

In klinischen Studien wurde über infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es gab Berichte über tödliche Infusionsreaktionen im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung. Zeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen können Fieber und Schüttelfrost sowie in selteneren Fällen Hypotonie, Tachykardie und Atemungsbeschwerden sein, die in den ersten 24 Stunden nach der Gabe auftreten können. Die Infusion von MYLOTARG sollte unter engmaschiger klinischer Überwachung (einschließlich Puls, Blutdruck und Körpertemperatur) erfolgen. Eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid, einem Antihistaminikum sowie mit Paracetamol wird 1 Stunde vor der Gabe von MYLOTARG empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, bei denen Zeichen für schwere Infusionsreaktionen, insbesondere Dyspnoe, Bronchospasmus oder klinisch signifikante Hypotonie, auftreten, sollte die Infusion unverzüglich unterbrochen werden. Die Patienten sind zu überwachen, bis die klinischen Zeichen und Symptome vollständig abgeklungen sind. Bei Patienten, bei denen klinische Zeichen und Symptome einer Anaphylaxie, einschließlich schwerer Atemungsschwierigkeiten oder klinisch signifikanter Hypotonie, auftreten, sollte eine dauerhafte Beendigung der Therapie in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Myelosuppression

In klinischen Studien wurden Fälle von Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, febriler Neutropenie, Lymphopenie und Panzytopenie berichtet, von denen einige lebensbedrohlich oder tödlich waren (siehe Abschnitt 4.8). Komplikationen im Zusammenhang mit Neutropenie und Thrombozytopenie können unter anderem Infektionen oder Blutungsereignisse sein. Es wurde über Infektionen und Blutungsereignisse berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich waren.

Vor jeder Gabe von MYLOTARG sollte ein Blutbild angefertigt werden. Während der Behandlung sollten die Patienten auf klinische Zeichen und Symptome einer Infektion, Blutung/ Hämorrhagie oder anderer Folgen einer Myelosuppression überwacht werden. Während und nach der Behandlung sind routinemäßige klinische Kontrollen und Laborwertkontrollen angezeigt.

Die Behandlung von Patienten mit schweren Infektionen, Blutungen/ Hämorrhagien oder anderen Folgen einer Myelosuppression, einschließlich schwerer Neutropenie oder persistierender Thrombozytopenie, erfordert möglicherweise eine Verschiebung der Applikation oder die dauerhafte Beendigung der Therapie mit MYLOTARG (siehe Abschnitt 4.2).

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

In klinischen Studien wurde von TLS berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung wurde über tödliche Fälle von TLS aufgrund von akutem Nierenversagen berichtet. Bei Patienten mit AML mit Hyperleukozytose sollte eine Reduktion der Leukozytenzahl mit Hydroxycarbamid oder mittels Leukapherese in Erwägung gezogen werden, um die Anzahl der Leukozyten im peripheren Blut vor der Gabe von MYLOTARG auf einen Wert von unter 30.000/mm³ zu senken und so das Risiko eines TLS zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten auf klinische Zeichen und Symptome von TLS kontrolliert werden und gegebenenfalls nach medizinischem Standard behandelt werden. Es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um der Entwicklung einer tumorlysebedingten Hyperurikämie vorzubeugen, wie z. B. durch Hydratation und Gabe von Urikostatika (z. B. Allopurinol) oder anderer Arzneimittel zur Behandlung einer Hyperurikämie (z. B. Rasburicase).

AML mit Hochrisiko-Zytogenetik

Die Wirksamkeit von MYLOTARG wurde am deutlichsten bei AML-Patienten mit günstigem und mittlerem zytogenetischem Risiko nachgewiesen. Bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik der AML ist das Ausmaß des Effektes nicht klar. Bei Patienten, die mit MYLOTARG in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin wegen einer nicht vorbehandelten *de-novo*-AML behandelt werden, ist bei Vorliegen entsprechender zytogenetischer Befunde abzuwägen, ob der mögliche Nutzen einer weiteren Behandlung mit MYLOTARG gegenüber den Risiken für den jeweiligen Patienten überwiegt (siehe Abschnitt 5.1).

Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter oder Partner von Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit MYLOTARG und nach der letzten Dosis mindestens 7 Monate lang (Frauen) bzw. 4 Monate lang (Männer) 2 wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel kann mit natriumhaltigen Lösungen für die Anwendung weiter zubereitet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6). Dies sollte in Bezug auf die Gesamtmenge Natrium aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien mit MYLOTARG zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Verfügbare Daten aus *In-vitro*-Studien, siehe Abschnitt 5.2.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit MYLOTARG nicht schwanger zu werden.



Frauen im gebärfähigen Alter oder Partner von Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit MYLOTARG und nach der letzten Dosis mindestens 7 Monate lang (Frauen) bzw. 4 Monate lang (Männer) 2 wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Gemtuzumab Ozogamicin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

MYLOTARG darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn der mögliche Nutzen für die Mutter gegenüber den potenziellen Risiken für den Fetus überwiegt. Schwangere Frauen oder Patientinnen, die während der Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin schwanger werden, oder damit behandelte männliche Partner von schwangeren Frauen müssen über die möglichen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen über das Vorhandensein von Gemtuzumab Ozogamicin oder dessen Metaboliten in der Muttermilch, über die Auswirkungen auf das gestillte Kind oder auf die Milchproduktion vor. Wegen möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Kindern dürfen Frauen während der Behandlung mit MYLOTARG und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis nicht stillen (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Es liegen keine Informationen zur Fertilität von Patienten vor. Auf der Grundlage präklinischer Erkenntnisse kann die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3). Vor der Behandlung sollten sich Männer und Frauen über die Bewahrung der Fertilität beraten lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

MYLOTARG hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei ihnen während der Behandlung mit MYLOTARG Müdigkeit, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von MYLOTARG basiert auf Daten von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie aus der Kombinationstherapie-Studie ALFA-0701, aus Monotherapie-Studien sowie auf Erkenntnissen nach der Markteinführung. Die für das Verständnis des Sicherheitsprofils von MYLOTARG am wichtigsten erachteten behandlungsbedingten Nebenwirkungen (*treatment emergent adverse events*, TEAE) in der Kombinationstherapie-Studie waren Blutungen sämtlicher Schweregrade, VOD sämtlicher Schweregrade und schwere Infektionen. Diese TEAE wurden als Nebenwirkungen eingestuft. Aufgrund der begrenzten Datensammlung werden Labordaten aus der Kombinationstherapie-Studie in Tabelle 5 aufgeführt. Informationen über Nebenwirkungen aus Monotherapie-Studien und den Erkenntnissen nach der Markteinführung werden in Tabelle 6 dargestellt, um die Nebenwirkungen vollständig zu beschreiben.

In der Kombinationstherapie-Studie ALFA-0701 waren klinisch relevante schwerwiegende Nebenwirkungen Lebertoxizität, einschließlich VOD/ SOS (3,8 %), Blutung (9,9 %), schwere Infektionen (41,2 %) und Tumorlyse-Syndrom (1,5 %). In den Monotherapie-Studien waren klinisch relevante schwerwiegende Nebenwirkungen außerdem infusionsbedingte Reaktionen (2,5 %), Thrombozytopenie (21,7 %) und Neutropenie (34,3 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen (> 30 %) in der Kombinationstherapie-Studie waren Blutung und Infektion. In den Monotherapie-Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen (> 30 %) Pyrexie, Übelkeit, Infektion, Schüttelfrost, Blutung, Erbrechen, Thrombozytopenie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Stomatitis, Diarrhö, Bauchschmerzen und Neutropenie.

Die häufigsten (≥ 1 %) Nebenwirkungen, die in der Kombinationstherapie-Studie zu einer dauerhaften Beendigung der Therapie geführt haben, waren Thrombozytopenie, VOD, Blutung und Infektion. Die häufigsten (≥ 1 %) Nebenwirkungen, die in den Monotherapie-Studien zu einer dauerhaften Beendigung der Therapie geführt haben, waren Infektion, Blutung, Multiorganversagen und VOD.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die aufgelisteten Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien dargestellt, die wie folgt definiert sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet.

Tabelle 5. Ausgewählte Nebenwirkungen bei Patienten, die MYLOTARG in der Kombinationstherapie-Studie (ALFA-0701) erhielten**

| Systemorganklasse <i>Häufigkeit</i> Bevorzugte Bezeichnung | MYLOTARG + Daunorubicin + Cytarabin (n = 131) | | Daunorubicin + Cytarabin (n = 137) | |
|--|--|-------------|---------------------------------------|-------------|
| | Alle | Schweregrad | Alle | Schweregrad |
| | Schweregrade % | 3/4 % | Schweregrade % | 3/4 % |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | |
| <i>Sehr häufig</i> Infektion ^a | 77,9 | 76,3 | 77,4 | 74,4 |
| Gefäßerkrankungen | | | | |
| <i>Sehr häufig</i> Blutung ^b | 90,1 | 20,6 | 78,1 | 8,8 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | | |
| <i>Häufig</i> Venookklusive Lebererkrankung ^c | 4,6 | 2,3 | 1,5 | 1,5 |
| Untersuchungen*** | | | | |
| <i>Sehr häufig</i> Hämoglobin erniedrigt | 100 | 86,2 | 100 | 89,7 |
| Thrombozyten erniedrigt | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Weißer Blutzellen erniedrigt | 100 | 100 | 99,3 | 99,3 |
| Lymphozyten (absolut) erniedrigt | 98,5 | 90,7 | 97,8 | 89,6 |
| Neutrophile erniedrigt | 97,7 | 96,1 | 98,5 | 97,0 |
| Hyperglykämie | 92,0 | 19,2 | 91,1 | 17,8 |
| Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht | 89,2 | 14,0 | 73,9 | 9,0 |
| Prothrombinzeit erhöht | 84,8 | 3,3 | 89,1 | 0 |
| Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert | 80,0 | 6,4 | 57,5 | 5,5 |
| Alkalische Phosphatase erhöht | 79,7 | 13,3 | 68,9 | 5,3 |
| Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht | 78,3 | 10,9 | 81,3 | 15,7 |
| Bilirubin im Blut erhöht | 51,6 | 7,1 | 50,8 | 3,8 |
| Hyperurikämie | 32,5 | 2,6 | 28,5 | 0 |

Abkürzungen: n = Anzahl der Patienten, PT = bevorzugte Bezeichnung (*preferred term*, PT).

*Einschließlich tödlichen Verlaufs.

**In dieser Studie zu neu diagnostizierter AML wurden nur ausgewählte Sicherheitsdaten gesammelt.

***Häufigkeit basierend auf Laborwerten (Schweregrad gemäß CTCAE-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) des National Cancer Institute [NCI CTCAE] v4.03).

^a Infektion umfasst Sepsis und Bakteriämie (53,4 %), Pilzinfektion (15,3 %), Infektion der unteren Atemwege (5,3 %), bakterielle Infektion (9,2 %), gastrointestinale Infektion (8,4 %), Hautinfektion (2,3 %) und sonstige Infektionen (28,4 %).

^b Blutung umfasst Blutung im Zentralnervensystem (3,1 %), obere gastrointestinale Blutung (33,6 %), untere gastrointestinale Blutung (17,6 %), subkutane Blutung (60,3 %), sonstige Blutungen (64,9 %) und Epistaxis (62,6 %).

^c Venookklusive Lebererkrankung umfasst die folgenden berichteten PTs: venookklusive Erkrankung und venookklusive Lebererkrankung*.

Tabelle 6. Nebenwirkungen bei Patienten, die MYLOTARG in Monotherapie-Studien* und nach der Markteinführung erhielten**

| Systemorganklasse <i>Häufigkeit</i> Bevorzugte Bezeichnung | Alle Schweregrade % | Schweregrad 3/ 4 % |
|--|-------------------------------|------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | |
| <i>Sehr häufig</i> Infektion ^a | 68,2 | 32,8 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | |
| <i>Sehr häufig</i> Febrile Neutropenie | 19,1 | 11,6 |
| Thrombozytopenie ^b | 48,4 | 48,0 |
| Neutropenie ^c | 30,3 | 29,2 |
| Anämie ^d | 27,1 | 24,2 |
| Leukopenie ^e | 26,7 | 26,7 |
| <i>Häufig</i> Panzytopenie ^f | 5,0 | 4,3 |
| Lymphopenie ^g | 3,6 | 3,2 |
| Erkrankungen des Immunsystems | | |
| <i>Häufig</i> Infusionsbedingte Reaktion ^h | 7,6 | 3,6 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | |
| <i>Sehr häufig</i> Hyperglykämie ⁱ | 11,2 | 6,9 |
| Appetitverlust | 27,1 | 6,1 |
| <i>Häufig</i> Tumorlyse-Syndrom ^{**} | 2,5 | 1,8 |
| Erkrankungen des Nervensystems | | |
| <i>Sehr häufig</i> Kopfschmerzen | 38,3 | 12,3 |
| Herzerkrankungen | | |
| <i>Sehr häufig</i> Tachykardie ^j | 13,0 | 4,3 |
| Gefäßerkrankungen | | |
| <i>Sehr häufig</i> Blutung ^{*k} | 67,1 | 23,8 |
| Hypotonie ^l | 20,2 | 14,8 |
| Hypertonie ^m | 17,3 | 10,5 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | |
| <i>Sehr häufig</i> Dyspnoe ⁿ | 27,4 | 12,6 |
| <i>Nicht bekannt</i> Interstitielle Pneumonie [*] | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | |
| <i>Sehr häufig</i> Erbrechen | 60,6 | 33,6 |
| Diarrhö | 33,9 | 14,8 |
| Bauchschmerzen ^o | 33,2 | 7,2 |
| Übelkeit | 71,1 | 39,3 |
| Stomatitis ^p | 36,1 | 12,3 |
| Obstipation | 25,3 | 5,0 |
| <i>Häufig</i> Aszites | 2,9 | 0,4 |
| Dyspepsie | 8,7 | 1,1 |
| Ösophagitis | 1,8 | 0,7 |

| | | |
|---|------|------|
| <i>Nicht bekannt</i> | | |
| Neutropenische Kolitis* | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | |
| <i>Sehr häufig</i> | | |
| Transaminasen erhöht ^d | 24,5 | 18,8 |
| Hyperbilirubinämie ^f | 13,0 | 10,5 |
| <i>Häufig</i> | | |
| Venookklusive Lebererkrankung* ^s | 2,9 | 1,1 |
| Hepatomegalie | 2,5 | 0,7 |
| Ikterus | 2,2 | 1,1 |
| Leberfunktion abnormal ^t | 2,5 | 1,4 |
| Gamma-Glutamyltransferase erhöht | 1,8 | 0,7 |
| <i>Gelegentlich</i> | | |
| Leberversagen* [#] | 0,4 | 0,4 |
| Budd-Chiari-Syndrom [#] | 0,4 | 0,4 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | |
| <i>Sehr häufig</i> | | |
| Ausschlag ^u | 19,9 | 5,8 |
| <i>Häufig</i> | | |
| Erythem ^v | 9,4 | 2,2 |
| Pruritus | 5,4 | 0,4 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | |
| <i>Nicht bekannt</i> | | |
| Hämorrhagische Zystitis* | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | |
| <i>Sehr häufig</i> | | |
| Pyrexie ^w | 82,7 | 52,3 |
| Ödem ^x | 21,3 | 3,2 |
| Fatigue ^y | 41,2 | 11,2 |
| Schüttelfrost | 67,9 | 17,3 |
| <i>Häufig</i> | | |
| Multiorganversagen* | 2,2 | 0,7 |
| Untersuchungen | | |
| <i>Sehr häufig</i> | | |
| Laktatdehydrogenase im Blut erhöht | 16,6 | 7,2 |
| <i>Häufig</i> | | |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 8,7 | 6,1 |

*Einschließlich tödlichen Verlaufs

**Einschließlich tödlicher Nebenwirkungen nach der Markteinführung

***MYLOTARG zur Behandlung rezidivierter AML (9 mg/m²)

#Einzelne Fälle

Abkürzung: PT = bevorzugte Bezeichnung (*preferred term*, PT).

- Infektion umfasst Sepsis und Bakteriämie (25,6 %), Pilzinfektion (10,5 %), Infektion der unteren Atemwege (13,0 %), Infektion der oberen Atemwege (4,3 %), bakterielle Infektion (3,6 %), Virusinfektion (24,2 %), gastrointestinale Infektion (3,3 %), Hautinfektion (7,9 %) und sonstige Infektionen (19,5 %). Außerdem wurden nach der Markteinführung (mit der Häufigkeit „nicht bekannt“) auch Pilzinfektionen der Lunge, einschließlich Lungenmykose und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie*, sowie bakterielle Infektionen, einschließlich Stenotrophomonas-Infektionen, berichtet.
- Thrombozytopenie umfasst die folgenden berichteten PTs: Thrombozytenzahl vermindert und Thrombozytopenie*.
- Neutropenie umfasst die folgenden berichteten PTs: Neutropenie, Granulozytopenie und Neutrophilenzahl vermindert.
- Anämie umfasst die folgenden berichteten PTs: Anämie und Hämoglobin erniedrigt.
- Leukopenie umfasst die folgenden berichteten PTs: Leukopenie und Leukozytenzahl vermindert.
- Panzytopenie umfasst die folgenden berichteten PTs: Panzytopenie und Knochenmarksversagen.
- Lymphopenie umfasst die folgenden berichteten PTs: Lymphopenie und Lymphozytenzahl vermindert.
- Infusionsbedingte Reaktion umfasst die folgenden berichteten PTs: infusionsbedingte Reaktion, Urtikaria, Überempfindlichkeit, Bronchospasmus, Arzneimittelüberempfindlichkeit und Urtikaria an der Injektionsstelle[#].
- Hyperglykämie umfasst die folgenden berichteten PTs: Hyperglykämie und Glukose im Blut erhöht[#].
- Tachykardie umfasst die folgenden berichteten PTs: Tachykardie, Sinustachykardie, Herzfrequenz erhöht[#] und

-
- supraventrikuläre Tachykardie[#].
- k. Blutung umfasst Blutung im Zentralnervensystem (5,1 %), obere gastrointestinale Blutung (21,3 %), untere gastrointestinale Blutung (15,2 %), subkutane Blutung (28,5 %), sonstige Blutung (32,9 %) und Epistaxis (28,5 %).
 - l. Hypotonie umfasst die folgenden berichteten PTs: Hypotonie und Blutdruck erniedrigt.
 - m. Hypertonie umfasst die folgenden berichteten PTs: Hypertonie und Blutdruck erhöht.
 - n. Dyspnoe umfasst die folgenden berichteten PTs: Dyspnoe und Belastungsdyspnoe.
 - o. Bauchschmerzen umfasst die folgenden berichteten PTs: Bauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Oberbauchbeschwerden und abdominaler Druckschmerz.
 - p. Stomatitis umfasst die folgenden berichteten PTs: Schleimhautentzündung, oropharyngeale Schmerzen, Stomatitis, Mundulzeration, Mundschmerzen, Mundschleimhautbläschen, Stomatitis aphthosa, Zungengeschwür, Glossodynie, Rötung der Mundschleimhaut, Glossitis[#] und oropharyngeale Bläschen[#].
 - q. Transaminasen erhöht umfasst die folgenden berichteten PTs: Transaminasen erhöht, hepatozelluläre Schädigung, Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht und Leberenzym erhöht.
 - r. Hyperbilirubinämie umfasst die folgenden berichteten PTs: Bilirubin im Blut erhöht und Hyperbilirubinämie.
 - s. Venookklusive Lebererkrankung umfasst die folgenden berichteten PTs: venookklusive Erkrankung und venookklusive Lebererkrankung[#].
 - t. Leberfunktion abnormal umfasst die folgenden berichteten PTs: Leberfunktionstest abnormal und Leberfunktion abnormal.
 - u. Ausschlag umfasst die folgenden berichteten PTs: Ausschlag, Dermatitis[#], allergische Dermatitis[#], bullöse Dermatitis, Kontaktdermatitis, Dermatitis exfoliativa[#], Medikamentenausschlag, allergischer Pruritus[#] und erythematöser Ausschlag[#], makulöser Ausschlag[#], makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, blasiger Ausschlag[#].
 - v. Erythem umfasst die folgenden berichteten PTs: Erythem an der Katheterstelle, Erythem und Erythem an der Infusionsstelle[#].
 - w. Pyrexie umfasst die folgenden berichteten PTs: Pyrexie, Körpertemperatur erhöht und Hyperthermie.
 - x. Ödem umfasst die folgenden berichteten PTs: Ödem, Gesichtsoedem, peripheres Ödem, geschwollenes Gesicht, generalisiertes Ödem und Periorbitalödem.
 - y. Fatigue umfasst die folgenden berichteten PTs: Fatigue/ Müdigkeit, Asthenie, Lethargie und Unwohlsein.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lebertoxizität, einschließlich venookklusiver Lebererkrankung/ sinusoidales Obstruktionssyndrom (VOD/ SOS)

In der Kombinationstherapie-Studie wurden Daten zu VOD und die Leber betreffende Laborwertveränderungen gesammelt. Eine zusätzliche Beschreibung der durch Lebertoxizität bedingten Nebenwirkungen liefern die Monotherapie-Studien.

In der Kombinationstherapie-Studie (n = 131) wurde eine VOD bei 6 (4,6 %) Patienten während oder nach der Behandlung berichtet; 2 (1,5 %) dieser Reaktionen verliefen tödlich (siehe Tabelle 5). 5 (3,8 %) dieser Reaktionen traten innerhalb von 28 Tagen nach irgendeiner Dosis Gemtuzumab Ozogamicin auf. Ein Ereignis von VOD trat mehr als 28 Tage nach der letzten Dosis Gemtuzumab Ozogamicin auf; eines dieser Ereignisse trat einige Tage nach Einleitung einer Konditionierungstherapie vor HSCT auf. Die mediane Dauer von der letzten Dosis Gemtuzumab Ozogamicin bis zum Einsetzen einer VOD betrug 9 Tage (Spanne: 2–298 Tage). VOD wurde außerdem bei 2 Patienten berichtet, die MYLOTARG als Folgetherapie infolge eines AML-Rezidivs nach einer Chemotherapie-Behandlung im Kontrollarm der Kombinationstherapie-Studie erhielten. Bei diesen beiden Patienten trat die VOD mehr als 28 Tage nach der letzten Dosis Gemtuzumab Ozogamicin auf. Bei einem dieser Patienten trat die VOD 25 Tage nach einer anschließenden HSCT auf.

Basierend auf einer Analyse potenzieller Risikofaktoren bei erwachsenen Patienten, die MYLOTARG als Monotherapie erhalten hatten, bestand bei Patienten, die vor der Exposition gegenüber Gemtuzumab Ozogamicin eine HSCT erhalten hatten, eine 2,6-mal höhere Wahrscheinlichkeit (95 % KI: 1,448; 4,769) für das Auftreten einer VOD, verglichen mit Patienten ohne HSCT vor der Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin. Bei Patienten, die eine HSCT nach der Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin erhalten hatten, bestand eine 2,9-mal höhere Wahrscheinlichkeit (95 % KI: 1,502; 5,636) für das Auftreten einer VOD, verglichen mit Patienten ohne HSCT nach der

Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin. Bei Patienten, die zu Studienbeginn eine mittelschwere/ schwere Leberfunktionsstörung aufwiesen, bestand eine 8,7-mal höhere Wahrscheinlichkeit (95 % KI: 1,879; 39,862) für das Auftreten einer VOD, verglichen mit Patienten ohne mittelschwere/ schwere Leberfunktionsstörung zu Studienbeginn.

Die Patienten sollten gemäß der Empfehlung in Abschnitt 4.4 im Hinblick auf eine Lebertoxizität überwacht werden. Die Behandlung der klinischen Zeichen und Symptome einer Lebertoxizität kann eine Therapieunterbrechung oder die Beendigung der Therapie mit MYLOTARG erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Myelosuppression

In der Kombinationstherapie-Studie bei Patienten mit nicht vorbehandelter *de-novo*-AML, die mit fraktionierten Dosen von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, war eine Verminderung der Leukozyten, Neutrophilen und Thrombozyten vom Schweregrad 3/ 4 bei 131 (100 %), 124 (96,1 %) bzw. 131 (100 %) Patienten zu beobachten.

Während der Induktionstherapie fand bei 109 (83,2 %) und 99 (75,6 %) Patienten eine Erholung der Thrombozytenzahl auf Werte von 50.000/mm³ bzw. 100.000/mm³ statt. Die mediane Dauer bis zur Erholung der Thrombozytenzahl auf Werte von 50.000/mm³ und 100.000/mm³ betrug 34 bzw. 35 Tage. Während des Konsolidierungstherapiezyklus 1 fand bei 92 (94,8 %) und 71 (73,2 %) Patienten eine Erholung der Thrombozytenzahl auf Werte von 50.000/mm³ bzw. 100.000/mm³ statt. Die mediane Dauer bis zur Erholung der Thrombozytenzahl auf Werte von 50.000/mm³ und 100.000/mm³ betrug 32 bzw. 35 Tage. Während des Konsolidierungstherapiezyklus 2 fand bei 80 (97,6 %) und 70 (85,4 %) Patienten eine Erholung der Thrombozytenzahl auf Werte von 50.000/mm³ bzw. 100.000/mm³ statt. Die mediane Dauer bis zur Erholung der Thrombozytenzahl auf Werte von 50.000/mm³ und 100.000/mm³ betrug 36,5 bzw. 43 Tage.

Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen von < 50.000/mm³, die auch 45 Tage nach Beginn der Therapie bei ansprechenden Patienten (CR und unvollständige Regeneration der Thrombozytenzahl [CRp]) noch andauerte, trat bei 22 (20,4 %) Patienten auf. Die Anzahl der Patienten mit persistierender Thrombozytopenie blieb über alle Behandlungszyklen hinweg ähnlich (8 [7,4 %) Patienten in der Induktionstherapie, 8 [8,5 %) Patienten in Konsolidierungstherapiezyklus 1 und 10 [13,2 %) Patienten in Konsolidierungstherapiezyklus 2).

Während der Induktionstherapie fand bei 121 (92,4 %) und 118 (90,1 %) Patienten eine dokumentierte Erholung der Neutrophilenzahl auf ANC-Werte von 500/mm³ bzw. 1.000/mm³ statt. Die mediane Dauer bis zur Erholung der Neutrophilen auf ANC-Werte von 500/mm³ und 1.000/mm³ betrug 25 Tage. In Konsolidierungstherapiezyklus 1 der Therapie erreichten 94 (96,9 %) Patienten eine Erholung der Neutrophilenzahl auf einen Wert von 500/mm³, und 91 (94 %) Patienten erreichten eine Erholung auf einen Wert von 1.000/mm³. Die mediane Dauer bis zur Erholung der Neutrophilen auf ANC-Werte von 500/mm³ und 1.000/mm³ betrug 21 bzw. 25 Tage. In Konsolidierungstherapiezyklus 2 der Therapie erreichten 80 (97,6 %) Patienten eine Erholung der Neutrophilenzahl auf einen Wert von 500/mm³, und 79 (96,3 %) Patienten erreichten eine Erholung auf einen Wert von 1.000/mm³. Die mediane Dauer bis zur Erholung der Neutrophilen auf ANC-Werte von 500/mm³ und 1.000/mm³ betrug 22 bzw. 27 Tage.

In der Kombinationstherapie-Studie bei Patienten mit *de-novo*-AML, die mit fraktionierten Dosen von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden (n = 131), traten bei 102 (77,9 %) Patienten schwere (Grad ≥ 3) Infektionen mit beliebiger Ursache auf. Ein behandlungsassoziiertes Todesereignis aufgrund eines septischen Schocks wurde bei 1 (0,8 %) Patienten berichtet. Tödliche schwere Infektionen wurden bei 2 (1,53 %) Patienten im MYLOTARG-Arm und bei 4 (2,92 %) Patienten im Kontrollarm berichtet.

In der Kombinationstherapie-Studie (n = 131) wurden Blutungsereignisse eines beliebigen Schweregrades und vom Schweregrad 3/ 4 bei 118 (90,1 %) bzw. 27 (20,6 %) Patienten berichtet. Die häufigsten Blutungsereignisse vom Schweregrad 3 waren Hämatemesis (3,1 %), Hämoptysen (3,1 %) und Hämaturie (2,3 %). Blutungsereignisse vom Schweregrad 4 wurden bei 4 (3,1 %) Patienten berichtet (gastrointestinale Blutung, Blutung und pulmonale alveoläre Blutung [2 Patienten]). Tödliche Blutungsereignisse wurden bei 3 (2,3 %) Patienten berichtet (Zerebralhämatom, intrakranielles Hämatom und Subduralhämatom).

Die Behandlung von Patienten mit schweren Infektionen, Blutungen/ Hämorrhagien oder anderen Auswirkungen einer Myelosuppression, einschließlich schwerer Neutropenie oder persistierender Thrombozytopenie, erfordert möglicherweise eine Verschiebung der Applikation oder die dauerhafte Beendigung der Therapie mit MYLOTARG (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht das Potenzial für eine Immunogenität.

In klinischen Studien zu MYLOTARG bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML wurde die Immunogenität von MYLOTARG mithilfe von 2 enzymgekoppelten Immunadsorptionstests (*enzyme-linked immunosorbent assays*, ELISA) untersucht.

Die Patienten in den Phase-2-Studien entwickelten keine Anti-Drug-Antikörper (ADA), und nur 2 Patienten in einer Phase-1-Studie bildeten Antikörper gegen den Calicheamicin-Linker-Komplex; bei 1 von diesen Patienten waren die hP67.6-Konzentrationen im Plasma vermindert. Insgesamt lag die Inzidenz einer ADA-Entwicklung nach einer Behandlung mit MYLOTARG in den 4 klinischen Studien, in denen ADA-Daten erhoben wurden, bei < 1%. Da die Anzahl der Patienten mit positivem ADA-Nachweis begrenzt ist, können keine definitiven Schlussfolgerungen zum Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Antikörpern und möglichen Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Sicherheit gezogen werden.

Der Nachweis von ADA ist in hohem Maße abhängig von der Empfindlichkeit und Spezifität des Tests. Die Inzidenz eines positiven Antikörpernachweises in einem Test kann durch mehrere Faktoren beeinflusst werden, wie der Methodik des Tests, zirkulierender Konzentrationen von Gemtuzumab Ozogamicin, Handhabung der Proben, Zeitpunkt der Probenahme, Begleittherapien und Grunderkrankungen. Aus diesen Gründen kann ein Vergleich der Inzidenz von Antikörpern gegen Gemtuzumab Ozogamicin mit der Inzidenz von Antikörpern gegen andere Arzneimittel irreführend sein.

Kinder und Jugendliche

Nicht vorbehandelte AML

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MYLOTARG bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren mit nicht vorbehandelter AML ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

In der abgeschlossenen randomisierten, pädiatrischen Phase-3-Studie AAML0531 (siehe Abschnitt 5.1) zu Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit einer intensiven Erstlinientherapie bei 1.063 Kindern (93,7 % der Patienten im Alter von < 18 Jahren) und jungen Erwachsenen (6,3 % der Patienten) mit *de-novo*-AML im Alter von 0 bis 29 Jahren war das Sicherheitsprofil mit jenem vergleichbar, das in den anderen Studien zu Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit intensiver Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit *de-novo*-AML beobachtet wurde. Die optimale Dosis von Gemtuzumab Ozogamicin für pädiatrische Patienten wurde jedoch nicht ermittelt, da in Studie AAML0531 während der zweiten Intensivierungsphase nach der zweiten Dosis Gemtuzumab Ozogamicin bei einem größeren Anteil der Patienten im mit Gemtuzumab Ozogamicin behandelten

Arm eine längere Zeit bis zur Erholung der Neutrophilenzahl (> 59 Tage) beobachtet wurde als im Vergleichsarm (21,0 % vs. 11,5 %) und mehr Patienten in der Remission verstarben (5,5 % vs. 2,8 %).

Rezidierte oder refraktäre AML

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MYLOTARG bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML ist nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2).

Die Ergebnisse zur Sicherheit, die in einer systematischen Literaturrecherche von Studien zur Beurteilung von MYLOTARG bei pädiatrischen Patienten festgestellt wurden (siehe Abschnitt 5.1), sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7. Sicherheitsergebnisse aus einer systematischen Literaturrecherche bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML, die MYLOTARG erhielten

| | Monotherapie | | | | | | Kombination ^a | | | | | |
|-------------------------------------|--|-----------------------|-----------------------|--|-----------------------|----------|--|-----------------------|----------|--|-----------------------|----------|
| | Fraktioniertes ^b MYLOTARG | | | Nicht fraktioniertes ^b MYLOTARG | | | Fraktioniertes ^b MYLOTARG | | | Nicht fraktioniertes ^b MYLOTARG | | |
| | Anzahl Studien | N pro Studie (Spanne) | Rate ^c (%) | Anzahl Studien | N pro Studie (Spanne) | Rate (%) | Anzahl Studien | N pro Studie (Spanne) | Rate (%) | Anzahl Studien | N pro Studie (Spanne) | Rate (%) |
| VOD | 1 | 6 | 0 | 10 | 5–30 | 6,8 | 2 | 3–17 | 0 | 5 | 5–84 | 4,4 |
| VOD nach HSCT | keine Angaben | | | 5 | 4–14 | 19,1 | 2 | 3–8 | 0 | 2 | 12–28 | 14,7 |
| Tod^d | 1 | 6 | 0 | 4 | 6–29 | 10,8 | keine Angaben | | | 3 | 5–45 | 6,5 |
| Infektion | 5 Studien; N pro Studie (Spanne) 12–30; 28,4 % | | | | | | 4 Studien; N pro Studie (Spanne) 12–84; 42,2 % | | | | | |
| Myelosuppression^e | Fast alle Patienten (> 90 %) in allen Studien hatten eine Myelosuppression | | | | | | | | | | | |

a: Wenn MYLOTARG in Kombination gegeben wurde, war Cytarabin in 8 von 9 Studien Teil der Kombination.
b: Fraktionierte Dosis bedeutet: MYLOTARG-Dosis mit 3 mg/m² an Tag 1, 4, 7. Nicht fraktionierte Dosis bedeutet: MYLOTARG (Gesamtdosis im Bereich von 1,8 mg/m²–9 mg/m²) 2-mal während eines Zyklus im Abstand von mindestens 14 Tagen.
c: Die Raten in den Studien wurden mittels Gewichtung der Inversen der Varianz mit festen Effekten geschätzt. Die Transformation der Proportionen erfolgte mittels doppelter arcsin-Transformation (Winkeltransformation) nach Freeman-Tukey vor der Kombination der Studien. Die Rücktransformation der geschätzten kombinierten Rate wurde mittels harmonischem Mittel der Stichprobengrößen der Studien durchgeführt.
d: Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis MYLOTARG.
e: Sofern sie analysiert wurde, dauerte die mediane Erholung (definiert als 20 x 10⁹/l oder 50 x 10⁹/l für Thrombozyten und 0,5 x 10⁹/l für Neutrophile) zwischen 42 und 48 Tagen bei Thrombozyten und 30 und 37 Tagen bei Neutrophilen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5



1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Im Rahmen der bisherigen klinischen Anwendung wurden keine Fälle von MYLOTARG-Überdosierungen berichtet. Einzeldosen von mehr als 9 mg/m² bei Erwachsenen wurden nicht geprüft. Die Behandlung einer MYLOTARG-Überdosierung sollte aus allgemeinen supportiven Therapiemaßnahmen bestehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC05

Wirkmechanismus

Gemtuzumab Ozogamicin ist ein gegen CD33 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC). Gemtuzumab ist ein humanisierter Immunglobulin-Antikörper der Klasse G, Subtyp 4 (IgG4), der spezifisch humanes CD33 erkennt. Der Antikörperteil bindet spezifisch an das Antigen CD33, ein Sialinsäure-abhängiges Adhäsionsprotein, das auf der Oberfläche myeloischer leukämischer Blasten und unreifer normaler Zellen mit myelomonozytärer Differenzierung, nicht aber auf normalen hämatopoetischen Stammzellen zu finden ist. Das niedermolekulare N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin ist ein zytotoxisches, halbsynthetisches, natürliches Produkt. N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin ist kovalent über einen AcBut (4-(4-Acetylphenoxy)buttersäure)-Linker mit dem Antikörper verbunden. Aus präklinischen Daten geht hervor, dass die Antitumor-Aktivität von Gemtuzumab Ozogamicin auf die Bindung des ADC an CD33-exprimierende Krebszellen, gefolgt von einer Internalisation des ADC-CD33-Komplexes und der intrazellulären Freisetzung von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid über die hydrolytische Spaltung des Linkers zurückzuführen ist. Die Aktivierung von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid induziert DNA-Doppelstrangbrüche, gefolgt von einer Induktion von Zellzyklus-Arrest und apoptotischem Zelltod.

Vermutlich muss ein hoher prozentualer Anteil der CD33-Antigenstellen gesättigt sein, um eine maximale Abgabe von Calicheamicin an die leukämischen Blastenzellen zu erreichen. Die CD33-Sättigung nach einer MYLOTARG-Dosisgabe bei Patienten mit rezidivierender und refraktärer AML wurde in mehreren Monotherapie-Studien gemessen. In allen Studien wurde bei allen Dosisstufen ab 2 mg/m² nach der MYLOTARG-Dosisgabe eine nahezu maximale CD33-Sättigung im peripheren Blut beobachtet; dies legt nahe, dass eine geringe Dosis Gemtuzumab Ozogamicin ausreichend ist, um eine Bindung aller verfügbaren CD33-Stellen zu erzielen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studie ALFA-0701 bei nicht vorbehandelten Patienten mit de-novo-AML

Die Wirksamkeit und Sicherheit von MYLOTARG wurden in einer multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-3-Studie zum Vergleich der Gabe von MYLOTARG zusätzlich zu einem Standard-Induktionschemotherapieschema bestehend aus Daunorubicin und Cytarabin (DA) mit der alleinigen Gabe von DA untersucht. Geeignete Patienten waren zwischen 50 und 70 Jahre alt und litten an nicht vorbehandelter *de-novo*-AML (Studie ALFA-0701). Patienten mit akuter

Promyelozytenleukämie (APL, AML M3) und Patienten mit AML aufgrund vom myelodysplastischen Syndrom oder mit vorbehandelter AML waren von der Studie ausgeschlossen.

Der primäre Endpunkt war das ereignisfreie Überleben (*event-free survival*, EFS). Sekundäre Endpunkte waren die CR- und CRp-Raten (*complete remission with incomplete platelet recovery*, CRp), das rezidivfreie Überleben (*relapse-free survival*, RFS), das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und die Sicherheit der Kombination DA mit oder ohne MYLOTARG.

Insgesamt wurden in dieser Studie 271 Patienten randomisiert, davon 135 zur Induktionstherapie mit Daunorubicin an den Tagen 1 bis 3 und Cytarabin an den Tagen 1 bis 7 (3 + 7 DA) plus 3 fraktionierte Dosen 3 mg/m² MYLOTARG und 136 zur alleinigen Therapie mit 3 + 7 DA (siehe Abschnitt 4.2). Ein zweiter Induktionstherapiezyklus mit DA aber ohne MYLOTARG war, unabhängig vom Randomisierungsarm, zulässig. Patienten in jedem der beiden Arme, die den zweiten Zyklus der Induktionstherapie nicht erhielten und nach der Induktion keine CR erreichten, konnten einen Salvage-Therapiezyklus erhalten, der aus Idarubicin, AraC und Granulozyten-koloniestimulierendem Faktor (G-CSF) bestand.

Patienten mit CR oder CRp erhielten eine Konsolidierungstherapie mit 2 Behandlungszyklen, die aus DNR und AraC mit oder ohne MYLOTARG (gemäß ihrer ursprünglichen Randomisierung) bestanden. Patienten, die eine Remission erreichten, waren außerdem einer allogenen HSCT zuführbar. Es wurde ein zeitlicher Abstand von mindestens 2 Monaten zwischen der letzten Dosis MYLOTARG und der Transplantation empfohlen.

Insgesamt betrug das mediane Patientenalter 62 Jahre (Spanne von 50 bis 70 Jahren), und die meisten Patienten (87,8 %) wiesen einen *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Leistungsstatus von 0 bis 1 zu Studienbeginn auf. Die Merkmale zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen, mit Ausnahme des Geschlechts, da im MYLOTARG-Arm prozentual mehr Männer aufgenommen waren (54,8 %) als in dem Arm, in dem nur DA gegeben wurde (44,1 %). Insgesamt wiesen nach den Risikostratifizierung des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) und des *European LeukaemiaNet* (ELN) aus dem Jahr 2010 59,0 % bzw. 65,3 % der Patienten eine dokumentierte AML-Erkrankung mit günstigem/ mittlerem Risiko auf. Insgesamt wurde bei 194 von 271 (71,6 %) Patienten die CD33-Expression auf AML-Blasten in lokalen Laboren mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Nur wenige Patienten (13,7 %) wiesen eine geringe CD33-Expression (weniger als 30 % der Blasten) auf.

Die Studie erreichte ihr primäres Ziel, nämlich den Nachweis, dass in fraktionierten Dosen (3 mg/m² × 3) zusätzlich zur Standard-Induktionstherapie gegebenes MYLOTARG bei Patienten mit nicht vorbehandelter *de-novo*-AML zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung des EFS führte. Das mediane EFS betrug 17,3 Monate (95 % KI: 13,4; 30,0) im MYLOTARG-Arm vs. 9,5 Monate (95 % KI: 8,1; 12,0) im Arm mit alleiniger Gabe von DA; Hazard Ratio (HR) 0,562 (95 % KI: 0,415; 0,762); 2-seitiger p-Wert = 0,0002 mittels Log-Rank-Test. Die Wirksamkeitsdaten aus der Studie ALFA-0701 sind in Tabelle 8 zusammengefasst, und der Kaplan-Meier-Plot für das EFS ist in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 8. Wirksamkeitsergebnisse aus der Studie ALFA-0701 (mITT-Population)

| | MYLOTARG + Daunorubicin + Cytarabin n = 135 | Daunorubicin + Cytarabin n = 136 |
|--|---|--|
| Ereignisfreies Überleben (gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt) | | |
| Anzahl der Ereignisse, n (%) | 73 (54,1) | 102 (75,0) |
| Medianes EFS in Monaten [95 % KI] ^a | 17,3 [13,4; 30,0] | 9,5 [8,1; 12,0] |
| Wahrscheinlichkeit für 2-jähriges EFS [95 % KI] ^b | 42,1 [32,9; 51,0] | 18,2 [11,1; 26,7] |

| | | |
|---|-------------------------------|---------------------|
| Wahrscheinlichkeit für 3-jähriges EFS [95 % KI] ^b | 39,8 [30,2; 49,3] | 13,6 [5,8; 24,8] |
| Hazard Ratio [95 % KI] ^c | 0,562 [0,415; 0,762] | |
| p-Wert ^d | 0,0002 | |
| Rezidivfreies Überleben (gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt) | n = 110 | n = 100 |
| Anzahl der Ereignisse, n (%) | 49 (44,5) | 66 (66,0) |
| Medianes RFS in Monaten [95 % KI] ^a | 28,0 [16,3; nicht bestimmbar] | 11,4 [10,0; 14,4] |
| Hazard Ratio [95 % KI] ^c | 0,526 [0,362; 0,764] | |
| p-Wert ^d | 0,0006 | |
| Gesamtüberleben | n = 135 | n = 136 |
| Anzahl der Todesfälle, n (%) | 80 (59,3) | 88 (64,7) |
| Medianes OS in Monaten [95 % KI] ^a | 27,5 [21,4; 45,6] | 21,8 [15,5; 27,4] |
| Hazard Ratio [95 % KI] ^c | 0,807 [0,596; 1,093] | |
| p-Wert ^d | 0,1646 | |
| Ansprechrate (gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt) | n = 135 | n = 136 |
| Gesamtansprechen in % [95 % KI] ^c | 81,5 [73,89; 87,64] | 73,5 [65,28; 80,72] |
| CR | 70,4 | 69,9 |
| CRp | 11,1 | 3,7 |
| Risikodifferenz [95 % KI] ^f | 7,95 [-3,79; 19,85] | |
| p-Wert ^g | 0,1457 | |

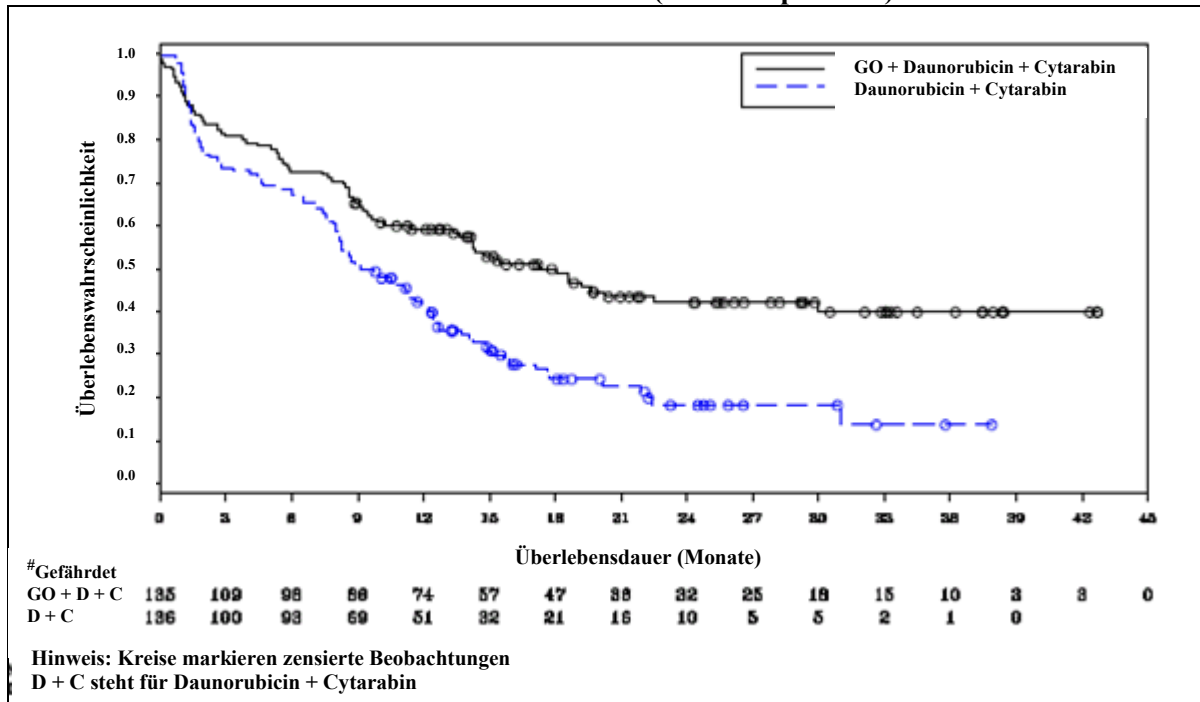
Basierend auf der primären Definition von EFS: Ereigniszeitpunkte (Datum) (Refraktärität auf Induktionstherapie, Rezidiv oder Tod), ermittelt gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt.

Die mITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, es sei denn, die Einwilligung wurde vor Behandlungsbeginn widerrufen; die Analyse erfolgte gemäß dem ursprünglichen Randomisierungsarm.

Abkürzungen: CR = komplette Remission; CRp = komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozytenzahl; KI = Konfidenzintervall; EFS = ereignisfreies Überleben; mITT = modifizierte intent-to-treat-Population; n = Anzahl; OS = Gesamtüberleben; RFS = rezidivfreies Überleben.

- ^a Median geschätzt nach der Kaplan-Meier-Methode; KI basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode mit log-log-Transformation.
- ^b Geschätzt auf Grundlage der Kaplan-Meier-Kurve. Wahrscheinlichkeit (%) berechnet mithilfe der Produkt-Limit-Methode; KI berechnet basierend auf der log-log-Transformation der Überlebenswahrscheinlichkeit mithilfe einer Normalapproximation und der Greenwood-Formel.
- ^c Basierend auf dem Proportional-Hazards-Modell nach Cox vs. Daunorubicin + Cytarabin.
- ^d 2-seitiger p-Wert aus dem Log-Rank-Test.
- ^e Ansprechen definiert als CR + CRp.
- ^f Unterschied beim Gesamtansprechen; KI basierend auf der Methode nach Santner und Snell.
- ^g Basierend auf dem exakten Fisher-Test.

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Plot des ereignisfreien Überlebens gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie ALFA-0701 (mITT-Population)



Abkürzungen: C = Cytarabin; D = Daunorubicin; GO = Gemtuzumab Ozogamicin; mITT = modifizierte intent-to-treat-Population.

Anwendung bei AML mit Hochrisiko-Zytogenetik

In Analysen von Untergruppen in der Studie ALFA-0701 verbesserte die Gabe von MYLOTARG zusätzlich zur Standard-Kombinations-Chemotherapie das EFS in der Untergruppe von Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik nicht (HR 1,11; 95 % KI: 0,63; 1,95). EFS und OS nach zytogenetischer sowie zytogenetischer/ molekulargenetischer Risikoklassifikation sind in den folgenden Tabellen 9 und 10 dargestellt.

**Tabelle 9. Ereignisfreies Überleben gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt nach
AML-Risikoklassifikation aus der Studie ALFA-0701 (mITT-Population)**

| | MYLOTARG + Daunorubicin + Cytarabin | Daunorubicin + Cytarabin |
|---|--|-------------------------------------|
| Zytogenetisches Risikoprofil (günstig/ intermediär), n | 94 | 95 |
| Anzahl der Ereignisse, n (%) | 44 (46,8) | 68 (71,6) |
| Medianes EFS in Monaten [95 % KI] ^a | 22,5 [15,5; nicht bestimmbar] | 11,6 [8,3; 13,7] |
| Hazard Ratio [95 % KI] ^b | 0,460 [0,313; 0,676] | |
| p-Wert ^c | < 0,0001 | |
| Zytogenetisches Risikoprofil (ungünstig), n | 27 | 30 |
| Anzahl der Ereignisse, n (%) | 23 (85,2) | 26 (86,7) |
| Medianes EFS in Monaten [95 % KI] ^a | 4,5 [1,1; 7,4] | 2,8 [1,6; 8,7] |
| Hazard Ratio [95 % KI] ^b | 1,111 [0,633; 1,949] | |
| p-Wert ^c | 0,7151 | |
| ELN-Klassifikation (günstig/ intermediär), n | 86 | 91 |
| Anzahl der Ereignisse, n (%) | 40 (46,5) | 63 (69,2) |
| Medianes EFS in Monaten [95 % KI] ^a | 22,5 [15,5; nicht bestimmbar] | 12,2 [8,5; 14,3] |
| Hazard Ratio [95 % KI] ^b | 0,485 [0,325; 0,724] | |
| p-Wert ^c | 0,0003 | |
| ELN-Klassifikation (ungünstig), n | 37 | 36 |
| Anzahl der Ereignisse, n (%) | 27 (73,0) | 32 (88,9) |
| Medianes EFS in Monaten [95 % KI] ^a | 7,4 [3,7; 14,3] | 4,0 [1,7; 8,6] |
| Hazard Ratio [95 % KI] ^b | 0,720 [0,430; 1,205] | |
| p-Wert ^c | 0,2091 | |

Das Studiendesign von ALFA-0701 war nicht für eine prospektive Beurteilung des Nutzens von MYLOTARG in Untergruppen ausgelegt. Die Analysen sind nur zu deskriptiven Zwecken aufgeführt.

Basierend auf der primären Definition von EFS: Ereigniszeitpunkte (Datum) (Refraktärität auf Induktionstherapie, Rezidiv oder Tod), ermittelt gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt.

Die mITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, es sei denn, die Einwilligung wurde vor Behandlungsbeginn widerrufen; die Analyse erfolgte gemäß dem ursprünglichen Randomisierungsarm.

Abkürzungen: AML = akute myeloische Leukämie; KI = Konfidenzintervall; EFS = ereignisfreies Überleben; ELN = European LeukaemiaNet; mITT = modifizierte intent-to-treat-Population; n = Anzahl.

^a Median geschätzt nach der Kaplan-Meier-Methode; KI basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode mit log-log-Transformation.

^b Basierend auf dem Proportional-Hazards-Modell nach Cox vs. Daunorubicin + Cytarabin.

^c 2-seitiger p-Wert aus dem Log-Rank-Test.

Tabelle 10. Gesamtüberleben gemäß AML-Risikoklassifikation aus der Studie ALFA-0701 (mITT-Population)

| | MYLOTARG + Daunorubicin + Cytarabin | Daunorubicin + Cytarabin |
|---|--|-------------------------------------|
| Zytogenetisches Risikoprofil (günstig/ intermediär), n | 94 | 95 |
| Anzahl der Todesfälle, n (%) | 51 (54,3) | 57 (60,0) |
| Medianes OS in Monaten [95 % KI] ^a | 38,6 [24,4; nicht bestimmbar] | 26,0 [18,9; 39,7] |
| Hazard Ratio [95 % KI] ^b | 0,747 [0,511; 1,091] | |
| p-Wert ^c | 0,1288 | |
| Zytogenetisches Risikoprofil (ungünstig), n | 27 | 30 |
| Anzahl der Todesfälle, n (%) | 24 (88,9) | 24 (80,0) |
| Medianes OS in Monaten [95 % KI] ^a | 12,0 [4,2; 14,2] | 13,5 [9,4; 27,3] |
| Hazard Ratio [95 % KI] ^b | 1,553 [0,878; 2,748] | |
| p-Wert ^c | 0,1267 | |
| ELN-Klassifikation (günstig/ intermediär), n | 86 | 91 |
| Anzahl der Todesfälle, n (%) | 44 (51,2) | 53 (58,2) |
| Medianes OS in Monaten [95 % KI] ^a | 45,6 [25,5; nicht bestimmbar] | 26,9 [19,3; 46,5] |
| Hazard Ratio [95 % KI] ^b | 0,730 [0,489; 1,089] | |
| p-Wert ^c | 0,1216 | |
| ELN-Klassifikation (ungünstig), n | 37 | 36 |
| Anzahl der Todesfälle, n (%) | 31 (83,8) | 29 (80,6) |
| Medianes OS in Monaten [95 % KI] ^a | 13,2 [7,0; 18,5] | 13,5 [10,8; 19,8] |
| Hazard Ratio [95 % KI] ^b | 1,124 [0,677; 1,867] | |
| p-Wert ^c | 0,6487 | |

Das Studiendesign von ALFA-0701 war nicht für eine prospektive Beurteilung des Nutzens von MYLOTARG in Untergruppen ausgelegt. Die Analysen sind nur zu deskriptiven Zwecken aufgeführt.

Die mITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, es sei denn, die Einwilligung wurde vor Behandlungsbeginn widerrufen; die Analyse erfolgte gemäß dem ursprünglichen Randomisierungsarm.

Abkürzungen: AML = akute myeloische Leukämie; KI = Konfidenzintervall; ELN = European LeukaemiaNet; mITT = modifizierte intent-to-treat-Population; n = Anzahl; OS = Gesamtüberleben.

^a Median geschätzt nach der Kaplan-Meier-Methode; KI basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode mit log-log-Transformation.

^b Basierend auf dem Proportional-Hazards-Modell nach Cox vs. Daunorubicin + Cytarabin.

^c 2-seitiger p-Wert aus dem Log-Rank-Test.

Kinder und Jugendliche

Nicht vorbehandelte AML

In einer randomisierten Studie (COG AAML0531) zur Bewertung einer Standard-Chemotherapie allein oder in Kombination mit MYLOTARG bei 1.063 neu diagnostizierten Kindern mit AML (93,7 % der Patienten im Alter von < 18 Jahren) und jungen Erwachsenen (6,3 % der Patienten) mit einem mittleren Alter von 8,9 Jahren (Spanne: 0–29 Jahre) wurden Patienten mit *de-novo*-AML per Zufallsprinzip entweder einer aus 5 Zyklen bestehenden Standard-Chemotherapie allein oder derselben Chemotherapie plus 2 Dosen MYLOTARG (3 mg/m²/Dosis) zugewiesen; letzteres wurde einmal in Zyklus 1 (Induktion) und einmal in Zyklus 2 (Intensivierung) gegeben. In der Studie wurde gezeigt, dass durch die Gabe von MYLOTARG zusätzlich zur intensiven Chemotherapie das EFS (3 Jahre: 50,6 % vs. 44,0 %; HR 0,838; 95 % KI: 0,706; 0,995; p = 0,0431) bei *de-novo*-AML aufgrund eines geringeren Rezidivrisikos verbessert wurde. Es war hier eine Tendenz hin zu einem längeren OS im MYLOTARG-Arm zu erkennen, die nicht statistisch signifikant war (3 Jahre: 72,4 % vs. 67,6 %; HR 0,904; 95 % KI: 0,721; 1,133; p = 0,3799). Man stellte jedoch außerdem fest, dass bei

Patienten mit Niedrigrisiko-AML eine erhöhte Toxizität (Mortalität aufgrund von Toxizität in der Postremission-Phase) beobachtet wurde, die auf die verlängerte Neutropenie zurückgeführt wurde, welche nach der Gabe von Gemtuzumab Ozogamicin während Zyklus 2 (Intensivierung) auftrat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Insgesamt verstarben 29 (5,5 %) Patienten im MYLOTARG-Arm und 15 (2,8 %) Patienten im Vergleichsarm in der Remission. Daher wurde keine optimale Dosis von Gemtuzumab Ozogamicin für pädiatrische Patienten ermittelt (siehe Abschnitt 4.2).

Rezidierte oder refraktäre AML

Eine systematische Literaturrecherche von Studien wurde durchgeführt, um MYLOTARG bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML zu beurteilen. Die untersuchten Studien wurden an 454 Patienten durchgeführt, die MYLOTARG entweder als Monotherapie (Einzel- oder fraktionierte Dosis) oder Kombinationstherapie erhielten. Untersucht wurden 16 veröffentlichte Fachartikel sowie die Studie zum erweiterten Zugang (*Expanded Access*) in den USA (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Stichprobengröße war 15 Patienten mit einer Spanne von 5–105 Patienten. Das Mindest- und Höchstalter lag insgesamt im Bereich von 0–22,3 Jahren mit einem medianen Alter insgesamt von 8,7 Jahren zum Zeitpunkt der Behandlung.

Die meisten Studien fanden im Umfeld eines *Compassionate Use* statt (70,6 %). In 47,1 % der Studien wurde MYLOTARG als Monotherapie, in 23,5 % als Teil einer Kombination und in 29,4 % sowohl als Mono- als auch Kombinationstherapie gegeben. Die Gesamtdosis MYLOTARG lag im Bereich von 1,8 mg/m² bis 9 mg/m². Wenn MYLOTARG in Kombination gegeben wurde, wurde in 8 der 9 Studien ein Cytarabin-basiertes Regime verabreicht. In 23,5 % der Studien erhielt der Großteil der Patienten fraktionierte Dosen MYLOTARG (3 mg/m² an Tag 1, 4, 7), während in 35,3 % der Studien höhere Dosen als 3 mg/m² gegeben wurden. MYLOTARG wurde in den meisten Studien als Induktionstherapie gegeben (82,4 %).

Bei einer Monotherapie mit MYLOTARG betrug die Ansprechrate (CR/CRp/CRi; gewichteter Durchschnitt in den Studien) bei fraktionierter Dosis 33,3 % (1 Studie) und bei nicht fraktionierter Dosis 24,3 % (9 Studien). Bei einer Kombinationstherapie betrug die Ansprechrate bei nicht fraktioniertem MYLOTARG 49,0 % (3 Studien) und bei fraktioniertem MYLOTARG 38,8 % (2 Studien).

Angaben zur Sicherheit über Myelosuppression, Infektionen, VOD insgesamt und VOD nach HSCT sowie Tod, alles bekannte Nebenwirkungen von MYLOTARG (siehe Abschnitt 4.8 und Tabelle 7), wurden aus der Literatur entnommen.

Einschränkungen dieser Auswertung beruhen auf der geringen Stichprobengröße mancher Studien, einer Heterogenität der Studien und einem Fehlen von Kontrolldaten in diesem Umfeld.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gemtuzumab Ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), das aus einem gegen CD33 gerichteten monoklonalen Antikörper (hP67.6) und dem damit kovalent verbundenen Zytotoxikum N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin besteht. Die Pharmakokinetik (PK) von Gemtuzumab Ozogamicin wird beschrieben, indem PK-Merkmale des Antikörpers (hP67.6) sowie der insgesamt vorhandenen und nicht konjugierten Calicheamicin-Derivate gemessen werden. Da der hP67.6-Anteil für die Targetselektivität am intakten Molekül verantwortlich ist und Gemtuzumab Ozogamicin-Dosen in Milligramm Protein (hP67.6) ausgedrückt werden, werden als primäre PK-Messwerte die Ergebnisse zur hP67.6-Konzentration herangezogen. Nachdem Gemtuzumab Ozogamicin an das Target bindet, wird es internalisiert, und N-Acetyl-Calicheamicin wird mittels hydrolytischer Spaltung freigesetzt. Aufgrund der geringen systemischen Konzentrationen wurden nur in begrenztem Umfang PK-Parameter für nicht konjugiertes Calicheamicin ermittelt.

Unter Anwendung des fraktionierten Dosisschemas wurden keine klinischen PK-Daten gesammelt; die PK wurde jedoch mithilfe des Populations-PK-Modells simuliert. Obwohl die Gesamtdosis des fraktionierten Dosisschemas der Hälfte der Gesamtdosis des ursprünglichen Dosisschemas entspricht (9 mg/m² vs. 18 mg/m²), beträgt die prognostizierte AUC von hP67.6 über die Behandlung hinweg 25 % und die C_{max} 24 % der Werte des ursprünglichen 9 mg/m²-Dosisschemas, da die PK nicht linear ist. Wenn Gemtuzumab Ozogamicin in einer Dosierung von 3 mg/m² an den Tagen 1, 4 und 7 gegeben wird, wird prognostiziert, dass die C_{max} von hP67.6, die am Ende der Infusion auftreten würde, 0,38 mg/l nach der ersten Dosis beträgt und sich nach der dritten Dosis auf 0,63 mg/l erhöht.

Verteilung

In vitro beträgt die Bindung von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid an humane Plasmaproteine ca. 97 %. *In vitro* ist N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp). Bei Patienten wurde festgestellt, dass das Gesamtverteilungsvolumen des Antikörpers hP67.6 (Summe von V1 [10 Liter] und V2 [15 Liter]) ca. 25 Liter beträgt.

Biotransformation

Es wird davon ausgegangen, dass der primäre Stoffwechselweg von Gemtuzumab Ozogamicin die hydrolytische Freisetzung von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid ist. Im Rahmen von *In-vitro*-Studien wurde gezeigt, dass N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid in hohem Maße metabolisiert wird, und zwar hauptsächlich über nichtenzymatische Reduktion des Disulfid-Teils. Es wird davon ausgegangen, dass die Aktivität (Zytotoxizität) der dabei entstehenden Metaboliten erheblich abgeschwächt ist. Bei den Patienten waren die nicht konjugierten Calicheamicin-Konzentrationen im Plasma in der Regel gering, mit einer prognostizierten mittleren C_{max} von 1,5 ng/ml nach der dritten Dosis.

Arzneimittelwechselwirkungen

Auswirkung von anderen Arzneimitteln auf Gemtuzumab Ozogamicin

In vitro wird N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid vorwiegend durch nichtenzymatische Reduktion metabolisiert. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Gemtuzumab Ozogamicin mit Cytochrom P450 (CYP)-Inhibitoren oder Induktoren oder Arzneimittel-metabolisierenden Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)-Enzymen die Exposition gegenüber N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid verändert.

Basierend auf pharmakokinetischen Populationsanalysen wird nicht davon ausgegangen, dass die Kombination von Gemtuzumab Ozogamicin mit Hydroxycarbamid, DNR und AraC zu klinisch bedeutsamen Veränderungen der PK von hP67.6 oder unkonjugiertem Calicheamicin führt.

Auswirkungen von Gemtuzumab Ozogamicin auf andere Arzneimittel

Auswirkungen auf CYP-Substrate

In vitro hatten N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid und Gemtuzumab Ozogamicin in klinisch relevanten Konzentrationen ein geringes Potenzial für eine Hemmung der Aktivitäten von CYP1A2, CYP2A6 (nur unter Anwendung von Gemtuzumab Ozogamicin geprüft), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5. *In vitro* hatten N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid und Gemtuzumab Ozogamicin in klinisch relevanten Konzentrationen ein geringes Potenzial für die Induktion der Aktivitäten von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4.

Auswirkungen auf UGT-Substrate

In vitro hatte N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid in klinisch relevanten Konzentrationen ein geringes Potenzial für die Hemmung der Aktivitäten von UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7.

Auswirkungen auf Arzneimittel-Transportersubstrate

In vitro hatte N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid in klinisch relevanten Konzentrationen ein geringes Potenzial für die Hemmung der Aktivitäten von P-gp, *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP), *Bile Salt Export Pump* (BSEP), *Multidrug Resistance-Related Protein* (MRP) 2, *Multidrug and Toxin Extrusion Protein* (MATE)1 und MATE2K, organischem Anionentransporter (OAT)1 und OAT3, organischem Kationentransporter (OCT)1 und OCT2 und organischem Anionen-transportierendem Polypeptid (OATP)1B1 und OATP1B3.

Auswirkungen auf gleichzeitig verabreichte Chemotherapeutika

Basierend auf pharmakokinetischen Populationsanalysen wird nicht davon ausgegangen, dass die Kombination von Gemtuzumab Ozogamicin mit DNR und AraC zu klinisch bedeutsamen Veränderungen der PK dieser Arzneimittel führt.

Elimination

Basierend auf pharmakokinetischen Populationsanalysen betrug der prognostizierte Wert für die Clearance (CL) von hP67.6 aus dem Plasma 3 l/h nach der ersten Dosis und anschließend 0,3 l/h. Die terminale Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) für hP67.6 liegt laut den Prognosen bei ungefähr 160 Stunden. Dies bezieht sich auf einen typischen Patienten bei der empfohlenen Dosisstufe (3 mg/m²) für MYLOTARG.

Pharmakokinetik bei speziellen Personen- oder Patientengruppen

Alter, ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde kein signifikanter Einfluss auf die Pharmakokinetik von Gemtuzumab Ozogamicin durch Alter, ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht beobachtet.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen PK-Studien mit Gemtuzumab Ozogamicin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse ist nicht davon auszugehen, dass die Clearance von Gemtuzumab Ozogamicin (Antikörper hP67.6 und nicht konjugiertes Calicheamicin) von einer milden Leberfunktionsstörung gemäß Definition der *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* (NCI ODWG) beeinflusst wird. Die Analyse umfasste 405 Patienten in den folgenden Kategorien von Leberfunktionsstörungen gemäß der NCI ODWG: milde Leberfunktionsstörung (B1, n = 58 und B2, n = 19), mittelschwere Leberfunktionsstörung (C, n = 6) und normale Leberfunktion (n = 322) (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen PK-Studien zu Gemtuzumab Ozogamicin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 406 Patienten war die Clearance von Gemtuzumab Ozogamicin bei Patienten mit milder Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CL_{cr}] 60–89 ml/min; n = 149) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{cr} 30–59 ml/min; n = 47) ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min; n = 209). Die PK von Gemtuzumab Ozogamicin wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Ergebnisse der Populationsmodellierung zeigten, dass sich die PK von Gemtuzumab Ozogamicin (Antikörper hP67.6 und nicht konjugiertes Calicheamicin) bei erwachsenen und pädiatrischen AML-Patienten beim 9 mg/m²-Dosischema ähnlich verhält.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die Haupttoxizitäten betrafen Leber, Knochenmark und lymphoide Organe, hämatologische Parameter (verminderte Erythrozytenmasse und verminderte Anzahl von Leukozyten [hauptsächlich Lymphozyten]), Niere, Auge sowie männliche und weibliche Geschlechtsorgane. Auswirkungen auf die Leber, Niere und männlichen Geschlechtsorgane bei Ratten und auf lymphoide Gewebe bei Affen (ca. das 18-fache bei Ratten und das 36-fache bei Affen im Vergleich zur klinischen Exposition beim Menschen nach der dritten Dosis beim Menschen von 3 mg/m², basierend auf der AUC_{168}) waren nicht reversibel. In der 12-wöchigen Studie wurden unerwünschte Auswirkungen auf weibliche Geschlechtsorgane und das Auge bei Affen festgestellt (jeweils ca. das 193- bzw. 322-fache im Vergleich zur klinischen Exposition beim Menschen nach der dritten Dosis beim Menschen von 3 mg/m², basierend auf der AUC_{168}). Die Relevanz der irreversiblen Effekte aus tierexperimentellen Studien für den Menschen ist nicht bekannt. Bei Tieren wurden nach der Gabe von MYLOTARG keine Auswirkungen auf das Nervensystem beobachtet. Veränderungen des Nervensystems wurden bei Ratten im Zusammenhang mit anderen Antikörper-Calicheamicin-Konjugaten beobachtet.

Genotoxizität

Es wurde festgestellt, dass Gemtuzumab Ozogamicin klastogen ist. Dies ist konsistent mit der bekannten Induktion von DNA-Brüchen durch Calicheamicin und andere Endiin-Antitumor-Antibiotika. Es wurde festgestellt, dass N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid (das freigesetzte Zytotoxin) mutagen und klastogen ist.

Karzinogenität

Es wurden keine formalen Karzinogenitätsstudien zu Gemtuzumab Ozogamicin durchgeführt. In Toxizitätsstudien traten bei Ratten präneoplastische Läsionen (minimale bis leichte Hyperplasie der Ovalzellen) in der Leber bei ca. dem 54-fachen der klinischen Exposition beim Menschen nach der dritten Dosis beim Menschen von 3 mg/m² basierend auf der AUC₁₆₈ auf. Bei Affen wurden nach Expositionen von bis zum ca. 115-fachen der klinischen Exposition beim Menschen nach der dritten Dosis beim Menschen von 3 mg/m² basierend auf der AUC₁₆₈ keine präneoplastischen oder neoplastischen Läsionen beobachtet. Die Relevanz dieser tierexperimentellen Ergebnisse für den Menschen ist unsicher.

Reproduktionstoxizität

In einer Fertilitätsstudie an weiblichen Ratten wurden bei Vorliegen einer Toxizität beim Muttertier (ca. das 9,7-fache der klinischen Exposition beim Menschen nach der dritten Dosis beim Menschen von 3 mg/m², basierend auf der AUC₁₆₈) eine geringfügig verminderte Anzahl von Gelbkörpern und eine erhöhte Embryoletalität beobachtet. In der 12-wöchigen Studie wurden Auswirkungen auf den Reproduktionstrakt weiblicher Affen beobachtet (Atrophie der Eierstöcke, Eileiter, des Uterus und der Zervix, ca. das 193-fache im Vergleich zur klinischen Exposition beim Menschen nach der dritten Dosis von 3 mg/m²).

In einer Studie zur männlichen Fertilität waren die Auswirkungen auf die männliche Fortpflanzungsfähigkeit unter anderem eine geringere Anzahl an Spermatogonien und Spermatozyten, eine geringere Anzahl an Spermatisiden im Hoden und Spermien im Nebenhoden, eine Vakuolisierung des Kerns in Spermatisiden und/ oder das Auftreten von Riesenzellen. Ferner wurden Auswirkungen auf die Hoden, auf die Nebenhoden und auf die Brustdrüse sowie auf die Fertilität festgestellt. Wenn männliche Ratten nach einer 9-wöchigen Phase ohne Dosisgabe erneut gepaart wurden, waren die Auswirkungen auf die Spermien und die Fertilität stärker ausgeprägt, aber es hatte eine teilweise Erholung der erniedrigten Spermatogonien und Spermatozyten in den Hoden stattgefunden. Die Auswirkungen auf die Geschlechtsorgane bei der männlichen Ratte waren teilweise reversibel bzw. nicht reversibel (siehe Abschnitt 4.6). Auswirkungen auf die männlichen Geschlechtsorgane (Hoden, Nebenhoden, Bläschendrüse) bei Affen wurden bei etwa dem 66-fachen im Vergleich zur klinischen Exposition beim Menschen nach der dritten Dosis von 3 mg/m² festgestellt.

In einer Studie zur embryofetalen Toxizität wurden ein geringeres fetales Körpergewicht, eine höhere Inzidenz deformierter Rippen sowie eine niedrigere Inzidenz von Skelettossifikation beim Fetus beobachtet. Erhöhte Embryoletalität und fetale morphologische Anomalien waren unter anderem digitale Fehlbildungen, Fehlen des Aortenbogens, Anomalien in den langen Knochen der vorderen Gliedmaßen, deformierte Scapula, Fehlen eines Wirbelzentrums und Zusammenwachsen der Sternebrae. Bei Vorliegen einer Toxizität beim Muttertier wurde ebenfalls eine erhöhte Embryoletalität beobachtet. Die niedrigste Dosis mit embryofetalen Wirkungen entsprach dem 9,7-fachen der klinischen Exposition beim Menschen nach der dritten Dosis beim Menschen von 3 mg/m², basierend auf der AUC₁₆₈ (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dextran 40
Sucrose
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat



Dinatriumhydrogenphosphat, wasserfrei

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

5 Jahre

Rekonstituierte und verdünnte Lösung

Die rekonstituierten und verdünnten MYLOTARG-Lösungen vor Licht schützen. Die Lösungen sollten sofort verwendet werden. Die rekonstituierte oder verdünnte Lösung nicht einfrieren.

Wenn das Produkt nicht sofort verwendet werden kann:

- Nach der Rekonstitution kann die Original-Durchstechflasche bis zu 16 Stunden im Kühlschrank (bei 2 °C - 8 °C) oder bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (unter 30 °C) aufbewahrt werden.
- Die verdünnte Lösung kann bis zu 18 Stunden im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) und bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (unter 30 °C) aufbewahrt werden. Die zulässige Aufbewahrungszeit bei Raumtemperatur (unter 30 °C) beinhaltet die Zeit, die für die Zubereitung der verdünnten Lösung, die Angleichung an die Raumtemperatur, falls erforderlich, und die Verabreichung an den Patienten benötigt wird. Die maximale Zeit von der Zubereitung der verdünnten Lösung bis zur Verabreichung sollte 24 Stunden nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Typ-I-Braunglas-Durchstechflasche mit einem Kolbenstopfen aus Butylkautschuk und einem Crimpverschluss mit Klappmechanismus enthält 5 mg Gemtuzumab Ozogamicin.

Jeder Umkarton enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verwenden Sie für die Rekonstitution und Verdünnung ein geeignetes aseptisches Verfahren. MYLOTARG ist lichtempfindlich und sollte während der Rekonstitution, Verdünnung und Verabreichung vor ultraviolettem Licht geschützt werden.

Rekonstitution

- Berechnen Sie die erforderliche MYLOTARG-Dosis (in mg).
- Warten Sie vor der Rekonstitution etwa 5 Minuten lang, bis die Durchstechflasche Raumtemperatur (unter 30 °C) erreicht. Rekonstituieren Sie jede 5-mg-Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke, um eine Einweg-Lösung mit 1 mg/ml Gemtuzumab Ozogamicin zu erhalten.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um die Auflösung zu fördern. Nicht schütteln.
- Kontrollieren Sie die rekonstituierte Lösung auf Schwebstoffe und Verfärbungen. Die rekonstituierte Lösung kann kleine weiße bis fast weiße, undurchsichtige bis durchscheinende, amorphe bis faserförmige Partikel enthalten.
- MYLOTARG enthält keine bakteriostatischen Konservierungsmittel.
- Wenn die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet werden kann, kann sie in der Original-Durchstechflasche bis zu 16 Stunden im Kühlschrank (bei 2 °C - 8 °C) oder bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (unter 30 °C) aufbewahrt werden. Vor Licht schützen und nicht einfrieren.

Verdünnung

- Berechnen Sie das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung, um die geeignete Dosis entsprechend der Körperoberfläche des Patienten zu erhalten. Ziehen Sie diese Menge mit einer Spritze aus der Durchstechflasche. MYLOTARG-Durchstechflaschen enthalten 5 mg des Arzneimittels ohne Überfüllung. Nach Rekonstitution nach Anweisung auf eine Konzentration von 1 mg/ml enthält die Durchstechflasche 4,5 mg (4,5 ml) Lösung zur Entnahme. Vor Licht schützen. Verwerfen Sie die ungebrauchte, in der Durchstechflasche verbleibende rekonstituierte Lösung.
- Die Dosis muss gemäß der folgenden Anleitung gemischt werden, bis eine Konzentration zwischen 0,075 mg/ml und 0,234 mg/ml erreicht ist:
 - Eine Dosis unter 3,9 mg muss zur Injektion über eine Spritze zubereitet werden. Füllen Sie die rekonstituierte MYLOTARG-Lösung in eine Spritze mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %). Die endgültige Konzentration muss zwischen 0,075 mg/ml und 0,234 mg/ml liegen. Vor Licht schützen.
 - Eine Dosis ab 3,9 mg ist in einer Spritze oder in einem Infusionsbehälter mit einer geeigneten Menge 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) zu verdünnen. Die endgültige Konzentration muss zwischen 0,075 mg/ml und 0,234 mg/ml liegen. Vor Licht schützen.
- Den Infusionsbehälter vorsichtig umdrehen, um die verdünnte Lösung zu vermischen. Nicht schütteln.
- Nach der Verdünnung mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) sollte die MYLOTARG-Lösung sofort infundiert werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, kann die verdünnte Lösung bis zu 18 Stunden im Kühlschrank (bei 2 °C - 8 °C) und bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (unter 30 °C) aufbewahrt werden. Die zulässige Aufbewahrungszeit bei Raumtemperatur (unter 30 °C) beinhaltet die Zeit, die für die Zubereitung der verdünnten Lösung, die Angleichung an die Raumtemperatur, falls erforderlich, und die Verabreichung an den Patienten benötigt wird. Die maximale Zeit von der Zubereitung der verdünnten Lösung bis zur Verabreichung sollte 24 Stunden nicht überschreiten. Vor Licht schützen und nicht einfrieren.
- Es wird empfohlen, einen Infusionsbehälter aus Polyvinylchlorid (PVC) mit rac-Bis[(2R)-2-



Mylotarg® 5 mg Pulver für ein Konzentrat
zur Herstellung einer Infusionslösung

ethylhexyl]phthalat (DEHP), Ethylvinylacetat (EVA) oder aus Polyolefin (Polypropylen und/ oder Polyethylen) zu verwenden.

Anwendung

- Eine Filtrierung der verdünnten Lösung ist notwendig. Für die Infusion von MYLOTARG muss ein 0,2-Mikrometer-In-Line-Filter aus Polyethersulfon (PES) mit geringer Proteinbindung verwendet werden.
- Zur Verabreichung der Dosis mit einer Spritze muss eine Infusionsleitung mit kleiner Bohrung (Mikrobohrung) mit einem 0,2-Mikrometer-In-Line-Filter aus Polyethersulfon (PES) mit geringer Proteinbindung verwendet werden.
- Während der Infusion muss der Infusionsbeutel oder die Spritze mit einer lichtundurchlässigen Abdeckung vor Licht (einschließlich UV-Licht) geschützt werden. Die Infusionsleitung muss nicht vor Licht geschützt werden.
- Infundieren Sie die verdünnte Lösung über einen Zeitraum von 2 Stunden. Die Infusion muss vor dem Ende der zulässigen Aufbewahrungszeit der verdünnten Lösung bei Raumtemperatur (unter 30 °C) von 6 Stunden abgeschlossen sein.
- Empfohlen werden Infusionsleitungen aus PVC (mit DEHP oder DEHP-frei), Polyurethan oder Polyethylen.

MYLOTARG nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder als Infusion mit anderen Arzneimitteln anwenden.

Siehe auch Abschnitt 6.3 für Informationen zu Verdünnung, Aufbewahrung und Infusion.

Beseitigung

Es sind die für Krebstherapeutika vorgeschriebenen Verfahren zur Beseitigung von giftigen Abfällen einzuhalten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1277/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

November 2020



Mylotarg® 5 mg Pulver für ein Konzentrat
zur Herstellung einer Infusionslösung

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 5 mg Pulver N1

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 5 mg Pulver

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH

Linkstr. 10

10785 Berlin

Tel.: 030 550055-51000

Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Floridsdorfer Hauptstraße 1

A-1210 Wien

Tel.: +43 (0)1 521 15-0

spcde-0v6my-pv-5