

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MYLOTARG 5 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 5 mg gemtuzumabozogamicin.

Efter beredning (se avsnitt 6.6) innehåller 1 ml av lösningen 1 mg gemtuzumabozogamicin.

Gemtuzumabozogamicin är ett antikropp-läkemedelskonjugat (ADC) bestående av en rekombinant humaniserad monoklonal IgG4 kappa-antikropp (producerad i en mammaliecultur med NS0-celler), riktad mot CD33 och kovalent bunden till det cytotoxiska ämnet N-acetyl-gammakalikeamicin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vit till benvit kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

MYLOTARG är avsett för kombinationsbehandling med daunorubicin (DNR) och cytarabin (AraC) för behandling av patienter från 15 år och uppåt med tidigare obehandlad, *de novo* CD33-positiv akut myeloid leukemi (AML), undantaget akut promyelocytleukemi (APL) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

MYLOTARG bör administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer och i en miljö där komplett återupplivningsutrustning finns omedelbart tillgänglig.

MYLOTARG ska endast användas till patienter som är lämpliga mottagare av intensiv induktionskemoterapi.

Premedicinering med en kortikosteroid, antihistamin samt paracetamol rekommenderas 1 timme före doseringen för att hjälpa till att lindra infusionsrelaterade symtom (se avsnitt 4.4).

Lämpliga åtgärder för att hjälpa till att förhindra uppkomst av tumörlysrelaterad hyperurikemi, såsom hydrering, insättning av antihyperurikemiska läkemedel eller andra medel för behandling av hyperurikemi bör vidtas (se avsnitt 4.4).

Dosering

Induktion

Rekommenderad dos MYLOTARG är 3 mg/m²/dos (upp till högst en 5 mg injektionsflaska) som infunderas över en 2-timmarsperiod dagarna 1, 4 och 7 i kombination med DNR 60 mg/m²/dag som

infunderas över 30 minuter dag 1 till dag 3 samt AraC 200 mg/m²/dag som kontinuerlig infusion dag 1 till dag 7.

Om en andra induktion behövs ska MYLOTARG inte ges under andra induktionsbehandlingen. Endast DNR och AraC ska administreras under den andra induktionscykeln med följande rekommenderad dos: DNR 35 mg/m²/dag, dag 1 och dag 2, samt AraC 1 g/m² var 12:e timme, dag 1 till dag 3.

Konsolidering

För patienter som upplever komplett remission (CR) efter induktion, vilket definieras som färre än 5 % blaster i benmärg med normalt cellantal och ett absolut neutrofilantal (ANC) på över 1,0 × 10⁹ celler/l med ett trombocytal på minst 100 × 10⁹/l i perifert blod utan transfusion, rekommenderas upp till 2 konsolideringskuror med intravenöst DNR (60 mg/m² i 1 dag [första kuren] eller i 2 dagar [andra kuren] i kombination med intravenöst AraC (1 g/m² per 12 timmar, som infunderas över 2 timmar dag 1 till dag 4) med intravenöst MYLOTARG (3 mg/m²/dos som infunderas över 2 timmar med en maxdos på en 5 mg injektionsflaska dag 1).

Tabell 1. Doseringsregimer för MYLOTARG i kombination med kemoterapi

Behandlingskur	MYLOTARG	daunorubicin	cytarabin
Induktion ^a	3 mg/m ² /dos (upp till en maxdos på en 5 mg injektionsflaska) dag 1, 4 och 7	60 mg/m ² /dag, dag 1 till dag 3	200 mg/m ² /dag, dag 1 till dag 7
Andra induktion (vid behov)	MYLOTARG ska inte ges under andra induktionsbehandlingen.	35 mg/m ² /dag, dag 1 till dag 2	1 g/m ² /var 12:e timme, dag 1 till dag 3
Konsolideringskur 1 ^{a,b}	3 mg/m ² /dos (upp till en maxdos på en 5 mg injektionsflaska) dag 1	60 mg/m ² /dag, dag 1	1 g/m ² /var 12:e timme, dag 1 till dag 4
Konsolideringskur 2 ^{a,b}	3 mg/m ² /dos (upp till en maxdos på en 5 mg injektionsflaska) dag 1	60 mg/m ² /dag, dag 1 till dag 2	1 g/m ² /var 12:e timme, dag 1 till dag 4

^a. Se tabell 3 och tabell 4 för information om dosjustering.

^b. För patienter som upplever komplett remission (CR) efter induktion.

Modificeringar av dos och schema

Modificering av schema för hyperleukocytos

För patienter med hyperleukocytisk (leukocytantal ≥ 30 000/mm³) AML, rekommenderas cytoreduktion antingen med leukaferes, oral hydroxyurea eller AraC med eller utan hydroxyurea för att minska antalet vita blodkroppar i perifert blod 48 timmar före administrering av MYLOTARG.

Om AraC används för leukoreducering med eller utan hydroxyurea hos patienter med tidigare obehandlad ny hyperleukocytisk AML som får MYLOTARG som kombinationsbehandling, ska följande modifierade dosschema användas (tabell 2):

Tabell 2. Modifiering av schema för behandling av hyperleukocytos med cytarabin

Behandlingskur	MYLOTARG	daunorubicin	cytarabin	hydroxyurea
Induktion ^a	3 mg/m ² /dos (upp till en maxdos på en 5 mg injektionsflaska) dag 3, 6 och 9	60 mg/m ² /dag, dag 3 till dag 5	200 mg/m ² /dag, dag 1 till dag 7	Dag 1 (enligt vedertagen medicinsk praxis)

Se tabell 1 för dosrekommendationer för konsolideringskuren.

^a Se tabell 3 och tabell 4 för ytterligare information om dosmodifiering.

Dosjustering vid läkemedelsbiverkningar

Dosjustering av MYLOTARG rekommenderas baserat på den enskilde patientens säkerhet och tolerabilitet (se avsnitt 4.4). Vissa läkemedelsbiverkningar kan kräva behandlingsavbrott eller permanent utsättning av MYLOTARG (se avsnitt 4.4 och 4.8).

I tabell 3 och 4 redovisas rekommenderade dosjusteringar vid hematologiska respektive icke-hematologiska toxiciteter.

Tabell 3. Dosjusteringar vid hematologiska toxiciteter

Hematologiska toxiciteter	Dosjusteringar
Ihållande trombocytopeni (Trombocyter < 100 000/mm ³ vid planerat startdatum för konsolideringskuren)	<ul style="list-style-type: none"> • Skjut upp start av konsolideringskuren. • Om trombocytantalet återhämtar sig till $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ inom 14 dagar efter planerat startdatum för konsolideringskuren: initiera konsolideringsbehandling (se beskrivningen i tabell 1). • Om trombocytantalet återhämtar sig till $< 100\ 000/\text{mm}^3$ och $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ inom 14 dagar efter planerat startdatum för konsolideringskuren: MYLOTARG bör inte återinsättas och konsolideringsbehandlingen bör endast utgöras av DNR och AraC. • Om återhämtning av antalet trombocyter förblir $< 50\ 000/\text{mm}^3$ under längre tid än 14 dagar ska konsolideringsbehandlingen omvärderas och en BMA bör göras för att bedöma patientens status på nytt.
Ihållande neutropeni	<ul style="list-style-type: none"> • Om neutrofilantalet inte återhämtar sig till mer än $500/\text{mm}^3$ inom 14 dagar efter planerat startdatum för konsolideringscykeln (14 dagar efter hematologisk återhämtning efter tidigare cykel), utsätts MYLOTARG (administrera inte MYLOTARG i konsolideringscyklerna).

Förkortningar: AML=akut myeloid leukemi; AraC=cytarabin; BMA=benmärgsaspiration, DNR=daunorubicin.

Tabell 4. Dosjusteringar vid icke-hematologiska toxiciteter

Icke-hematologiska toxiciteter	Dosjusteringar
VOD/SOS	Sätt ut MYLOTARG (se avsnitt 4.4).
Totalt bilirubin $> 2 \times$ ULN och ASAT och/eller ALAT $> 2,5 \times$ ULN	Skjut upp MYLOTARG tills totalt bilirubin återgått till $\leq 2 \times$ ULN och ASAT och ALAT till $\leq 2,5 \times$ ULN före varje dos. Överväg att hoppa över schemalagd dos om den är försenad med mer än 2 dagar mellan sekventiella infusioner
Infusionsrelaterade reaktioner	Avbryt infusionen och påbörja lämplig medicinsk behandling baserat på symtomens svårighetsgrad. Patienter bör övervakas tills tecken och symtom helt upphör och infusionen kan återupptas. Överväg att sätta ut behandlingen permanent vid svåra eller livshotande infusionsreaktioner (se avsnitt 4.4).
Andra svåra eller livshotande icke-hematologiska toxiciteter	Fördröj behandlingen med MYLOTARG tills svårighetsgraden har återgått till inte mer än lätt. Överväg att hoppa över schemalagd dos om den är försenad med mer än 2 dagar mellan sekventiella infusioner

Förkortningar: ALAT=alaninaminotransferas; ASAT=aspartataminotransferas; SOS=sinusoidalt obstruktionssyndrom; ULN=övre normalvärdet; VOD=venoklusiv sjukdom.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av startdosen krävs till patienter med nedsatt leverfunktion, definierat som totalt bilirubin $\leq 2 \times$ övre normalvärdet (ULN) och aspartataminotransferas (ASAT)/alaninaminotransferas (ALAT) $\leq 2,5 \times$ ULN. Skjut upp MYLOTARG tills totalt bilirubin återgått till $\leq 2 \times$ ULN och ASAT och ALAT till $\leq 2,5 \times$ ULN före varje dos (se tabell 4, avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. MYLOTARG har inte undersökts hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. MYLOTARG genomgår inte njurclearance och farmakokinetiken hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion är okänd (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för MYLOTARG för patienter under 15 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

MYLOTARG är avsett för intravenöst bruk och måste beredas och spädas ut före administrering (se avsnitt 6.6). När det har beretts till en koncentration på 1 mg/ml är det extraherbara innehållet i en injektionsflaska 4,5 mg (4,5 ml). Den färdigberedda och utspädda lösningen ska administreras intravenöst som en infusion under en 2-timmarsperiod under noggrann klinisk övervakning, inklusive kontroll av puls, blodtryck och temperatur. MYLOTARG ska inte administreras som intravenös stöt- eller bolusdos (se avsnitt 6.6).

Anvisningar om beredning och spädnings av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Levertoxicitet, inklusive venocklusiv leversjukdom/sinusoidalt obstruktionssyndrom (VOD/SOS)

Levertoxicitet, inklusive livshotande och ibland dödlig leversvikt och VOD/SOS har rapporterats för patienter som behandlats med MYLOTARG (se avsnitt 4.8).

Baserat på en analys av potentiella riskfaktorer löper vuxna patienter som erhöll MYLOTARG som monoterapi, antingen före eller efter hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) samt patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion ökad risk för att utveckla VOD (se avsnitt 4.8).

På grund av risken för VOD/SOS, ska tecken och symtom på VOD/SOS noga övervakas. Dessa kan vara förhöjt ALAT, ASAT, totalt bilirubin samt alkaliskt fosfat, som bör kontrolleras före varje dos MYLOTARG, hepatomegali (som kan orsaka smärta), snabb viktökning och ascites. Om enbart totalt bilirubin kontrolleras upptäcks eventuellt inte alla patienter med risk för VOD/SOS. Om patienten har onormala levervärden rekommenderas tätare kontroller av leverprover och kliniska tecken och symtom på levertoxicitet. För patienter som går vidare med HSCT rekommenderas noga övervakning av leverprover under perioden efter HSCT. Man fann inget definitivt samband mellan VOD och tidpunkten för HSCT i förhållande till högre MYLOTARG-doser som gavs som monoterapi, men i ALFA-0701-studien rekommenderades ett intervall på 2 månader mellan den sista dosen MYLOTARG och HSCT.

Behandling av tecken eller symtom på levertoxicitet kan kräva dosavbrott eller utsättande av MYLOTARG (se avsnitt 4.2). För patienter som upplever VOD/SOS, ska MYLOTARG sättas ut och patienten ska behandlas enligt vedertagen medicinsk praxis.

Infusionsrelaterade reaktioner (inklusive anafylaxi)

I kliniska studier rapporterades infusionsrelaterade reaktioner, inklusive anafylaxi (se avsnitt 4.8). Rapporter om dödliga infusionsreaktioner har rapporterats efter marknadsföring. Tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner kan inkludera feber och frossa, och mer sällan hypotoni, takykardi och andningssymtom som kan uppstå under de första 24 timmarna efter administrering. Infusion av MYLOTARG bör ske under noggrann klinisk övervakning, inklusive kontroller av puls, blodtryck och temperatur. Premedicinering med en kortikosteroid, antihistamin samt paracetamol rekommenderas 1 timme före dosering av MYLOTARG (se avsnitt 4.2). Infusionen bör avbrytas omedelbart för patienter som utvecklar tecken på svåra reaktioner, i synnerhet dyspné, bronkospasm, eller kliniskt betydande hypotoni. Patienter bör övervakas tills tecken och symtom helt upphör. Behandlingsavbrott bör övervägas noga för patienter som utvecklar tecken och symtom på anafylaxi, inklusive svåra andningssymtom eller kliniskt betydande hypotoni (se avsnitt 4.2).

Myelosuppression

Neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni, febril neutropeni, lymfopeni och pancytopeni har rapporterats, i några fall livshotande, i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Komplikationer som förknippas med neutropeni och trombocytopeni kan inkludera infektioner respektive blödningar. Infektioner och blödningar rapporterades, i vissa fall livshotande eller dödliga.

Komplett blodstatus bör kontrolleras före varje dos MYLOTARG. Under behandlingen bör patienterna kontrolleras för tecken och symtom på infektion, blödning eller andra effekter av myelosuppression. Rutinmässiga kliniska tester och laboratorieprover bör göras under och efter behandling.

Behandling av patienter med svår infektion, blödning, eller andra följder av myelosuppression, även svår neutropeni eller ihållande trombocytopeni, kan omfatta uppskjutande av dosen eller permanent utsättning av MYLOTARG (se avsnitt 4.2).

Tumörlyssyndrom (TLS)

TLS rapporterades i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Fatalitetsrapporter av TLS som komplicerats av akut njursvikt har rapporterats efter marknadsföring. Hos patienter med hyperleukocytisk AML, bör leukoreduktion med hydroxyurea eller leukaferes beaktas för att minska antalet vita blodkroppar i perifert blod till under 30 000/mm³ före administrering av MYLOTARG för att minska risken för att inducera TLS (se avsnitt 4.2).

Patienter bör övervakas avseende tecken och symtom på TLS och behandlas i enlighet med gällande medicinsk praxis. Lämpliga åtgärder för att hjälpa till att förhindra uppkomst av tumörlysrelaterad hyperurikemi, såsom hydrering, insättning av antihyperurikemiska läkemedel (t.ex. allopurinol) eller andra medel för behandling av hyperurikemi (t.ex. rasburikas) måste vidtas.

AML med högriskcytogenetik

Effekten av MYLOTARG har uppvisats hos AML-patienter med en cytogenetik som medför gynnsam och intermediär risk, medan det finns en osäkerhet rörande omfattningen av effekten hos patienter med högriskcytogenetik (se avsnitt 5.1). För patienter som behandlas med MYLOTARG i kombination med daunorubicin och cytarabin för nydiagnosticerad *de novo* AML, ska man när cytogenetiktestresultaten har kommit överväga om de potentiella fördelarna med att fortsätta behandlingen med MYLOTARG är större än riskerna för den enskilda patienten (se avsnitt 5.1).

Preventivmedel

Fertila kvinnor eller partner till fertila kvinnor bör uppmanas att använda 2 effektiva preventivmedel under behandling med MYLOTARG under minst 7 (kvinnor) eller 4 (män) månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel kan beredas ytterligare för administrering med lösningar som innehåller natrium (se avsnitt 4.2 och 6.6), och det ska beaktas i förhållande till den totala natriumhalten från alla källor som ges till patienten.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska interaktionsstudier har gjorts med MYLOTARG. Se avsnitt 5.2. för tillgängliga data från studier *in vitro*.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel till män och kvinnor

Fertila kvinnor ska informeras om att graviditet ska undvikas under tiden de behandlas med MYLOTARG.

Fertila kvinnor eller partner till fertila kvinnor bör uppmanas att använda 2 effektiva preventivmedel under behandling med MYLOTARG under minst 7 (kvinnor) eller 4 (män) månader efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av gemtuzumabozogamicin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

MYLOTARG får inte användas under graviditet om inte den möjliga nyttan för modern överväger de möjliga riskerna för fostret. Gravida kvinnor, eller patienter som blir gravida medan de får gemtuzumabozogamicin, eller behandlade manliga patienter som är partner till gravida kvinnor, måste informeras om de möjliga riskerna för fostret.

Amning

Det finns ingen information om förekomst av gemtuzumabozogamicin eller dess metaboliter i bröstmjolk, dess effekter på barnet som ammas, eller dess effekter på mjölkproduktionen. Eftersom det finns en risk för läkemedelsbiverkningar hos barn som ammas får kvinnor inte amma under behandling med MYLOTARG och i minst 1 månad efter den sista dosen (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Det finns ingen information om fertilitet hos patienter. Baserat på icke-kliniska resultat kan fertiliteten hos män och kvinnor försämrats av behandling med gemtuzumabozogamicin (se avsnitt 5.3). Män och kvinnor bör söka rådgivning om fertilitetsbevarande åtgärder före behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

MYLOTARG har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör informeras om att de kan uppleva trötthet, yrsel och huvudvärk medan de behandlas med MYLOTARG (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas därför vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den allmänna säkerhetsprofilen för MYLOTARG baseras på data från patienter med akut myeloid leukemi från kombinationsbehandlingsstudien ALFA-0701, monoterapistudier samt från erfarenheter efter marknadsföringen. I kombinationsbehandlingsstudien var säkerhetsdata, bestående av vissa behandlingsrelaterade biverkningar som ansågs viktigast för att skapa insikter i säkerhetsprofilen för MYLOTARG, alla grader av blödningar, alla grader av VOD samt svåra infektioner. Alla dessa behandlingsrelaterade biverkningar bedömdes vara läkemedelsbiverkningar. På grund av denna begränsade datainsamling, presenteras även laboratoriedata från kombinationsbehandlingsstudien i tabell 5. Information om läkemedelsbiverkningar från monoterapistudier som använder den icke-fraktionerade regimen (studierna 201/202/203) och om biverkningar efter marknadsföring presenteras i tabell 6 och från monoterapistudien B1761031 som använder den fraktionerade regimen presenteras i avsnittet nedan för att ge en fullständig beskrivning av läkemedelsbiverkningar.

I kombinationsbehandlingsstudien ALFA-0701, var de kliniskt relevanta svåra läkemedelsbiverkningarna levertoxicitet, inklusive VOD/SOS (3,8 %), blödning (9,9 %), svår infektion (41,2 %) samt tumörlyssyndrom (1,5 %). I monoterapistudierna (studierna 201/202/203) inkluderade de kliniskt relevanta svåra läkemedelsbiverkningarna även infusionsrelaterade reaktioner (2,5 %), trombocytopeni (21,7 %) samt neutropeni (34,3 %). I monoterapistudien B1761031 inkluderade de kliniskt relevanta svåra läkemedelsbiverkningarna infektion (30,0 %), febril neutropeni

(22,0 %), pyrexia (6,0 %), blödning (4,0 %), trombocytopeni (4,0 %), anemi (2,0 %) och takykardi (2,0 %).

De vanligaste läkemedelsbiverkningarna (> 30 %) i kombinationsbehandlingsstudien var blödning och infektion. I monoterapistudierna (studierna 201/202/203) inkluderade de vanligaste läkemedelsbiverkningarna (> 30 %) pyrexia, illamående, infektion, frossa, blödning, kräkningar, trombocytopeni, trötthet, huvudvärk, stomatit, diarré, buksmärter och neutropeni. I monoterapistudien B1761031 inkluderade de vanligaste läkemedelsbiverkningarna (> 30 %) infektion (50,0 %), febril neutropeni (40,0 %) och blödning (32,0 %).

De vanligaste (≥ 1 %) läkemedelsbiverkningarna som ledde till permanent utsättning i kombinationsbehandlingsstudien var trombocytopeni, VOD, blödning och infektion. De vanligaste (≥ 1 %) läkemedelsbiverkningarna som ledde till permanent utsättning i monoterapistudierna (studierna 201/202/203) var infektion, blödning, multiorgansvikt och VOD. De läkemedelsbiverkningar som ledde till permanent utsättning i monoterapistudien B1761031 var infektion och pyrexia.

Tabell över läkemedelsbiverkningar

Läkemedelsbiverkningarna presenteras indelade efter organsystem och frekvenskategorier enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras läkemedelsbiverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5. Valda läkemedelsbiverkningar hos patienter som erhöLL MYLOTARG i kombinationsbehandlingsstudie (ALFA-0701)**

Organsystem <i>Frekvens</i> Föredragen term	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabin (N=131)		daunorubicin + cytarabin (N=137)	
	Alla grader %	Grad 3/4 %	Alla grader %	Grad 3/4 %
Infektioner och infestationer				
<i>Mycket vanliga</i>				
Infektion ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Blodkärl				
<i>Mycket vanliga</i>				
Blödning ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Lever och gallvägar				
<i>Vanliga</i>				
Venocklusiv leversjukdom ^c	4,6	2,3	1,5	1,5
Undersökningar***				
<i>Mycket vanliga</i>				
Minskat hemoglobinvärde	100	86,2	100	89,7
Minskat antal trombocyter	100	100	100	100
Minskat antal vita blodkroppar	100	100	99,3	99,3
Minskat (absolut) lymfocytvärde	98,5	90,7	97,8	89,6
Minskat antal neutrofiler	97,7	96,1	98,5	97,0
Hyperglykemi	92,0	19,2	91,1	17,8
Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)	89,2	14,0	73,9	9,0
Förlängd protrombintid	84,8	3,3	89,1	0
Förlängd aktiverad partiell trombo-plastintid	80,0	6,4	57,5	5,5
Förhöjt alkaliskt fosfatas	79,7	13,3	68,9	5,3
Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)	78,3	10,9	81,3	15,7
Förhöjt blodbilirubin	51,6	7,1	50,8	3,8
Hyperurikemi	32,5	2,6	28,5	0

Förkortning: N = antal patienter.

*Inklusive dödlig utgång.

**Endast valda säkerhetsdata samlades in i denna studie av nyligen diagnostiserad AML.

***Frekvens baserad på laboratorievärden (grad enligt NCI CTCAE v. 4.03).

^a Infektion inkluderar sepsis och bakteriemi (53,4 %), svampinfektion (15,3 %), infektion i nedre luftvägarna (5,3 %), bakterieinfektion (9,2 %), gastrointestinal infektion (8,4 %), hudinfektion (2,3 %) och övriga infektioner (28,4 %).

^b Blödning inkluderar blödning i centrala nervsystemet (3,1 %), övre gastrointestinal blödning (33,6 %), nedre gastrointestinal blödning (17,6 %), subkutan blödning (60,3 %), övriga blödningar (64,9 %) samt näsblödning (62,6 %).

^c Venocklusiv leversjukdom inkluderar följande rapporterade föredragna termer: venocklusiv sjukdom och venocklusiv leversjukdom*.

Tabell 6. Läkemedelsbiverkningar hos patienter som erhöLL MYLOTARG i monoterapistudier* och efter marknadsföring**

Organsystem <i>Frekvens</i> Föredragen term	Alla grader %	Grad 3/4 %
Infektioner och infestationer		
<i>Mycket vanliga</i>		
Infektion ^a	68,2	32,8
Blodet och lymfsystemet		
<i>Mycket vanliga</i>		
Febril neutropeni	19,1	11,6
Trombocytopeni ^b	48,4	48,0
Neutropeni ^c	30,3	29,2
Anemi ^d	27,1	24,2
Leukopeni ^c	26,7	26,7
<i>Vanliga</i>		
Pancytopeni ^f	5,0	4,3
Lymfopeni ^g	3,6	3,2
Immunsystemet		
<i>Vanliga</i>		
Infusionrelaterad reaktion ^h	7,6	3,6
Metabolism och nutrition		
<i>Mycket vanliga</i>		
Hyperglykemi ⁱ	11,2	6,9
Nedsatt aptit	27,1	6,1
<i>Vanliga</i>		
Tumörlyssyndrom ^{**}	2,5	1,8
Centrala och perifera nervsystemet		
<i>Mycket vanliga</i>		
Huvudvärk	38,3	12,3
Hjärtat		
<i>Mycket vanliga</i>		
Takykardi ^j	13,0	4,3
Blodkärl		
<i>Mycket vanliga</i>		
Blödning ^{*k}	67,1	23,8
Hypotoni ^l	20,2	14,8
Hypertoni ^m	17,3	10,5
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
<i>Mycket vanliga</i>		
Dyspné ⁿ	27,4	12,6
<i>Ej känt</i>		
Interstitiell pneumoni [*]		
Magtarmkanalen		
<i>Mycket vanliga</i>		
Kräkningar	60,6	33,6
Diarré	33,9	14,8
Buksmärtor ^o	33,2	7,2
Illamående	71,1	39,3
Stomatit ^p	36,1	12,3
Förstoppning	25,3	5,0

Organsystem <i>Frekvens</i>	Alla grader %	Grad 3/4 %
Föredragen term		
<i>Vanliga</i>		
Ascites	2,9	0,4
Dyspepsi	8,7	1,1
Esofagit	1,8	0,7
<i>Ej känt</i>		
Neutropenisk kolit*		
Lever och gallvägar		
<i>Mycket vanliga</i>		
Förhöjda transaminaser ^a	24,5	18,8
Hyperbilirubinemi ^f	13,0	10,5
<i>Vanliga</i>		
Venocklusiv leversjukdom ^{*s}	2,9	1,1
Hepatomegali	2,5	0,7
Gulsot	2,2	1,1
Onormal leverfunktion ^t	2,5	1,4
Förhöjt gammaglutamyltransferas	1,8	0,7
<i>Mindre vanliga</i>		
Leversvikt ^{**}	0,4	0,4
Budd-Charis syndrom [#]	0,4	0,4
Hud och subkutan vävnad		
<i>Mycket vanliga</i>		
Hudutslag ^u	19,9	5,8
<i>Vanliga</i>		
Erytem ^v	9,4	2,2
Klåda	5,4	0,4
Njurar och urinvägar		
<i>Ej känt</i>		
Hemorragisk cystit*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
<i>Mycket vanliga</i>		
Pyrexia ^w	82,7	52,3
Ödem ^x	21,3	3,2
Trötthet ^y	41,2	11,2
Frossa	67,9	17,3
<i>Vanliga</i>		
Multiorgansvikt [*]	2,2	0,7
Undersökningar		
<i>Mycket vanliga</i>		
Förhöjt laktatdehydrogenas i blodet	16,6	7,2
<i>Vanliga</i>		
Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet	8,7	6,1

*Inklusive dödlig utgång.

**Inklusive dödliga läkemedelsbiverkningar efter marknadsföring.

***MYLOTARG vid behandling av AML-återfall (9 mg/m²) (studierna 201/202/203).

#Enstaka fall.

a. Infektion inkluderar sepsis och bakteriemi (25,6 %), svampinfektion (10,5 %), infektion i nedre luftvägarna (13,0 %), infektion i övre luftvägarna (4,3 %), bakterieinfektion (3,6 %), virusinfektion (24,2 %), gastrointestinal infektion (3,3 %), hudinfektion (7,9 %) och övriga infektioner (19,5 %). Efter marknadsföring (okänd frekvenskategori) rapporterades även svampinfektion i lungorna inklusive pulmonell mykos och Pneumocystis jirovecii pneumoni^{*}; och bakteriella infektioner inklusive Stenotrophomonasinfektion.

b. Trombocytopeni omfattar följande föredragna termer: minskat antal trombocyter och trombocytopeni^{*}.

- c. Neutropeni inkluderar följande rapporterade föredragna termer: neutropeni, granulocytopeni och minskat antal neutrofiler.
- d. Anemi inkluderar följande rapporterade föredragna termer: anemi och sänkt hemoglobinvärde.
- e. Leukopeni inkluderar följande rapporterade föredragna termer: leukopeni och minskat antal vita blodkroppar.
- f. Pancytopeni inkluderar följande rapporterade föredragna termer: pancytopeni och benmärgssvikt.
- g. Lymfopeni inkluderar följande rapporterade föredragna termer: lymfopeni och minskat antal lymfocyter.
- h. Infusionsrelaterad reaktion inkluderar följande rapporterade föredragna termer: infusionsrelaterad reaktion, urtikaria, överkänslighet, bronkospasm, överkänslighet mot läkemedel och urtikaria vid injektionsstället[#].
- i. Hyperglykemi inkluderar följande rapporterade föredragna termer: hyperglykemi och förhöjt blodglukosvärde[#].
- j. Takykardi inkluderar följande rapporterade föredragna termer: takykardi, sinustakykardi, ökad hjärtfrekvens[#] och supraventrikulär takykardi[#].
- k. Blödning inkluderar blödning i centrala nervsystemet (5,1 %), övre gastrointestinal blödning (21,3 %), nedre gastrointestinal blödning (15,2 %), subkutan blödning (28,5 %), övriga blödningar (32,9 %) samt näsblödning (28,5 %).
- l. Hypotoni inkluderar följande rapporterade föredragna termer: hypotoni och lågt blodtryck.
- m. Hypertoni inkluderar följande rapporterade föredragna termer: hypertoni och förhöjt blodtryck.
- n. Dyspné inkluderar följande rapporterade föredragna termer: dyspné och ansträngningsdyspné.
- o. Buksmärta inkluderar följande rapporterade föredragna termer: buksmärta, nedre buksmärta, övre buksmärta, obehag i buken och bukömhet.
- p. Stomatit inkluderar följande rapporterade föredragna termer: slemhinneinflammation, orofaryngeal smärta, stomatit, sår i munnen, munsmärta, blåsor i munslemhinnan, aftös stomatit, tungsår, glossodyn, oralt mukosalt erytem, glossit[#] och orofaryngeala blåsor[#].
- q. Förhöjda transaminaser inkluderar följande rapporterade föredragna termer: förhöjda transaminaser, hepatocellulär skada, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas samt förhöjda leverenzymmer.
- r. Hyperbilirubinemi inkluderar följande rapporterade föredragna termer: förhöjt blodbilirubin och hyperbilirubinemi.
- s. Venocklusiv leversjukdom inkluderar följande rapporterade föredragna termer: venocklusiv sjukdom och venocklusiv leversjukdom^{**}.
- t. Onormal leverfunktion inkluderar följande rapporterade föredragna termer: onormala leverfunktionsvärden och onormal leverfunktion.
- u. Utslag inkluderar följande rapporterade föredragna termer: utslag, dermatit[#], allergisk dermatit[#], bullös dermatit, kontaktdermatit, exfolierande dermatit[#], läkemedelseruption, allergisk pruritus[#] och erytematösa utslag[#], makulära utslag[#], makulopapulösa utslag, papulösa utslag, pruritiska utslag, vesikulära utslag[#].
- v. Erytem inkluderar följande rapporterade föredragna termer: erytem vid kateterstället, erytem och erytem vid infusionsstället[#].
- w. Pyrexia inkluderar följande rapporterade föredragna termer: pyrexia, förhöjd kroppstemperatur och hypertermi.
- x. Ödem inkluderar följande rapporterade föredragna termer: ödem, ansiktsödem, perifert ödem, ansiktssvullnad, generellt ödem och periorbitalt ödem.
- y. Trötthet inkluderar följande rapporterade föredragna termer: trötthet, asteni, letargi och sjukdomskänsla

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hepatotoxicitet, inklusive hepatisk VOD/SOS

I kombinationsbehandlingsstudien samlades VOD och hepatiska abnormiteter in. Ytterligare beskrivningar av levertoxicitetsbiverkningar tillhandahålls från monoterapistudierna.

I kombinationsbehandlingsstudien (N=131), rapporterades VOD hos 6 (4,6 %) av patienterna under eller efter behandling, 2 (1,5 %) av dessa biverkningar hade dödlig utgång (se tabell 5). Fem (3,8 %) av dessa VOD-biverkningar uppstod inom 28 dagar efter en dos gemtuzumabozogamicin. En VOD-händelse uppstod mer än 28 dagar efter den senaste dosen gemtuzumabozogamicin; och 1 av dessa händelser uppstod inom några dagar efter det att konditioneringsbehandling inför HSCT påbörjats. Mediantiden från senaste dosen gemtuzumabozogamicin till VOD-debut var 9 dagar (intervall: 2-298 dagar). VOD rapporterades också hos 2 patienter som erhöll MYLOTARG som uppföljande behandling efter återfall av AML efter kemoterapi i kombinationsbehandlingsstudiens kontrollarm. Båda dessa patienter upplevde VOD mer än 28 dagar efter den senaste dosen gemtuzumabozogamicin. En av dessa patienter upplevde VOD 25 dagar efter efterföljande HSCT.

I monoterapi studien B1761031 rapporterades inga VOD-händelser för någon patient. Emellertid hade 1 (2,0 %) patient dödligt kapillär-läckagesyndrom med symtom som överensstämde med VOD (ascites och hyperbilirubinemi). Levertoxicitetshändelserna av grad 3 inkluderade förhöjt gamma-glutamyltransferas (4,0 %), förhöjt alaninaminotransferas (2,0 %), förhöjt aspartataminotransferas (2,0 %), hypoalbuminemi (2,0 %) och förhöjda transaminaser (2,0 %). Ingen patient hade levertoxicitet av grad 4 eller grad 5.

Baserat på en analys av potentiella riskfaktorer på vuxna patienter som erhöll icke-fraktionerat MYLOTARG som monoterapi, löpte patienter som hade fått HSCT före exponering för gemtuzumabozogamicin 2,6 gånger högre risk (95 % konfidensintervall [KI]: 1,448 - 4,769) att utveckla VOD jämfört med patienter utan HSCT före behandling med gemtuzumabozogamicin; patienter som hade fått HSCT efter behandling med gemtuzumabozogamicin löpte 2,9 gånger högre risk (95 % KI: 1,502 - 5,636) att utveckla VOD jämfört med patienter utan HSCT efter behandling med gemtuzumabozogamicin; och patienter som haft måttlig till svår leversvikt vid baslinjen löpte 8,7 gånger högre risk (95 % KI: 1,879-39,862) att utveckla VOD jämfört med patienter utan måttlig/svår leversvikt vid baslinjen.

Patienter bör kontrolleras för levertoxicitet enligt rekommendation i avsnitt 4.4. Behandling av tecken eller symtom på levertoxicitet kan kräva dosavbrott eller utsättande av MYLOTARG (se avsnitt 4.2).

Myelosuppression

I kombinationsbehandlingsstudien av patienter med tidigare obehandlad *de novo* AML som behandlades med fraktionerade doser gemtuzumabozogamicin i kombination med kemoterapi, observerades sänkta värden av grad 3/4 av leukocyter, neutrofiler och trombocyter hos 131 (100 %), 124 (96,1 %) respektive 131 (100 %) patienter.

Under induktionsfasen hade 109 (83,2 %) och 99 (75,6 %) patienter återhämtat trombocytvärdet till 50 000/mm³ respektive 100 000/mm³. Mediantiden för återhämtning av trombocytvärdet till 50 000/mm³ och 100 000/mm³ var 34 respektive 35 dagar. Under konsolideringsfas 1 hade 92 (94,8 %) och 71 (73,2 %) patienter återhämtat trombocytvärdet till 50 000/mm³ respektive 100 000/mm³. Mediantiden för återhämtning av trombocytvärdet till 50 000/mm³ och 100 000/mm³ var 32 respektive 35 dagar. Under konsolideringsfas 2 hade 80 (97,6 %) och 70 (85,4 %) patienter återhämtat trombocytvärdet till 50 000/mm³ respektive 100 000/mm³. Mediantiden för återhämtning av trombocytvärdet till 50 000/mm³ och 100 000/mm³ var 36,5 respektive 43 dagar.

Trombocytopeni med trombocyter < 50 000/mm³ som fortgick 45 dagar efter behandlingsstart för patienter som svarade på behandlingen (komplett remission och ofullständig återhämtning av trombocyter [CRp]) uppstod hos 22 (20,4 %) av patienterna. Antalet patienter med ihållande trombocytopeni förblev likartat över alla behandlingskurerna (8 [7,4 %] patienter i induktionsfasen och 8 [8,5 %] patienter i konsolideringsfas 1 samt 10 [13,2 %] patienter i konsolideringsfas 2).

Under induktionsfasen hade 121 (92,4 %) och 118 (90,1 %) patienter en dokumenterad neutrofilåterhämtning till ANC på 500/mm³ respektive 1 000/mm³. Mediantiden för neutrofilåterhämtning till ANC på 500/mm³ och 1 000/mm³ var 25 dagar. I behandlingens konsolideringsfas 1 hade 94 (96,9 %) av patienterna neutrofilåterhämtning till antal på 500/mm³ och 91 (94 %) patienter hade återhämtning till antal på 1 000/mm³. Mediantiden för neutrofilåterhämtning till ANC på 500/mm³ och 1 000/mm³ var 21 respektive 25 dagar. I behandlingens konsolideringsfas 2 hade 80 (97,6 %) av patienterna neutrofilåterhämtning till antal på 500/mm³ och 79 (96,3 %) patienter hade återhämtning till antal på 1 000/mm³. Mediantiden för neutrofilåterhämtning till ANC på 500/mm³ och 1 000/mm³ var 22 respektive 27 dagar.

I kombinationsbehandlingsstudien, hos patienter med *de novo* AML som behandlades med fraktionerade doser gemtuzumabozogamicin i kombination med kemoterapi (N=131), upplevde 102 (77,9 %) patienter svåra (grad ≥ 3) infektioner av alla kausaliteter. Behandlingsrelaterade dödsfall på grund av septisk chock rapporterades hos 1 (0,8 %) patient. Svåra infektioner med dödlig utgång

rapporterade hos 2 (1,53 %) patienter i MYLOTARG-armen och hos 4 (2,92 %) patienter i kontrollarmen.

I kombinationsbehandlingsstudien (N=131) rapporterades alla grader och grad 3/4 blödningsbiverkningar hos 118 (90,1 %) respektive 27 (20,6 %) patienter. De vanligaste blödningsbiverkningarna av grad 3 var hematemes (3,1 %), hemoptys (3,1 %) samt hematuri (2,3 %). Blödningsbiverkningar av grad 4 rapporterades hos 4 (3,1 %) patienter (gastrointestinal blödning, blödning och pulmonell alveolär blödning [2 patienter]). Blödningsbiverkningar med dödlig utgång rapporterades hos 3 (2,3 %) patienter (cerebralt hematom, intrakraniellt hematom och subduralt hematom).

I monoterapi studien B1761031 (N=50) rapporterades infektioner av grad 3/4 hos 10 (20 %) patienter. De vanligaste ($\geq 5,0$ %) rapporterades infektionerna av grad 3/4 var sepsis och pneumoni hos 3 (6,0 %) patienter vardera. Sex (6) (12,0 %) patienter hade infektion av grad 5 (sepsis hos 4 [8,0 %], atypisk pneumoni och covid-19-pneumoni hos 1 [2,0 %] patient vardera). Blödningshändelser av alla grader rapporterades hos 16 (32,0 %) patienter. Blödningshändelser av grad 3/4 förekom hos 2 (4,0 %) patienter (gastrisk blödning av grad 3 och traumatisk intrakraniell blödning av grad 4 hos 1 patient vardera). Inga dödliga blödningshändelser rapporterades.

Behandling av patienter med svår infektion, blödning, eller andra följder av myelosuppression, även svår neutropeni eller ihållande trombocytopeni, kan omfatta uppskjutande av dosen eller permanent utsättning av MYLOTARG (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Immungenicitet

I likhet med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immungenicitet.

Anti-läkemedelsantikroppar (ADA) mot MYLOTARG utvärderades med metoden elektrokemiluminiscens (ECL). För patienter med positivt ADA-resultat utvecklades en cellbaserad analys för att mäta neutraliserande antikroppar (NAb) mot MYLOTARG.

I monoterapi studien B1761031 på 50 behandlade vuxna patienter med relapsrad eller refraktär CD33-positiv AML var incidensen av ADA och NAb 12,0 % (6/50) respektive 2,0 % (1/50). Förekomsten av ADA hade inga statistiskt signifikanta eller kliniskt relevanta effekter på PK för total hP67.6-antikropp eller konjugerat kalikeamicin. Ingen av patienterna drabbades av anafylaxi, överkänslighet eller andra kliniska följdtilstånd relaterade till ADA. Det fanns ingen evidens för att förekomsten av ADA hade någon direkt koppling till potentiella säkerhetsproblem.

I den dosbestämmande delen av studien MyeChild 01 på 54 behandlade pediatrika patienter i åldern ≥ 12 månader med nyligen diagnostiserad AML var den övergripande incidensen av ADA i samtliga kohorter 2 % (1/49). Inga AESI-infusionsrelaterade reaktioner rapporterades hos den ADA-positiva patienten.

Detektion av ADA är i hög grad beroende på analysens känslighet och specificitet. Incidensen av antikroppspositivitet i en analys kan påverkas av flera faktorer, inklusive analysmetod, koncentrationen av cirkulerande gemtuzumabozogamicin, provhantering, tidpunkt för provtagning, samtidiga behandlingar samt underliggande sjukdom. Av dessa skäl kan en jämförelse av incidensen av antikroppar mot gemtuzumabozogamicin med incidensen av antikroppar mot andra produkter vara missvisande.

Pediatrik population

Tidigare obehandlad AML

Säkerhet och effekt för MYLOTARG för barn och ungdomar med tidigare obehandlad AML under 15 år har inte fastställts (se avsnitt 4.2).

I den fullbordade randomiserade pediatrika fas 3-studien AAML0531 (se avsnitt 5.1) av gemtuzumabozogamicin kombinerat med intensiv behandling i första linjen hos 1 063 nyligen diagnostiserade barn (93,7 % av patienterna < 18 år) och unga vuxna (6,3 % av patienterna) med *de novo* AML i åldrarna 0 till 29 år, var säkerhetsprofilen likartad med vad som har observerats i andra studier av gemtuzumabozogamicin i kombination med intensiv kemoterapi hos vuxna patienter med *de novo* AML. Dock fastställdes inte den optimala dosen gemtuzumabozogamicin för pediatrika patienter eftersom en större andel patienter i gemtuzumabozogamicin-armen i den andra intensifieringsperioden efter den andra dosen gemtuzumabozogamicin i studie AAML0531 upplevde en längre neutrofil återhämtningstid (> 59 dagar) jämfört med jämförelsearmen (21,0 % jämfört med 11,5 %) och fler patienter dog under remissionen (5,5 % jämfört med 2,8 %).

I den dosbestämmande delen av den pediatrika studien MyeChild 01 (se avsnitt 5.1) av gemtuzumabozogamicin kombinerat med induktionsbehandling (cytarabin plus antingen mitoxantron eller liposomalt daunorubicin) på 54 barn i åldern ≥ 12 månader med nyligen diagnostiserad AML, liknade säkerhetsprofilen den som observerades i andra studier av gemtuzumabozogamicin kombinerat med intensiv kemoterapi hos vuxna och pediatrika patienter med *de novo* AML. Frekvensen av infektion för alla grader var 57,4 %. De mest frekvent rapporterade läkemedelsbiverkningarna av \geq grad 3 för samtliga kohorter var febril neutropeni (92,6 %), trombocytopeni (90,7 %), neutropeni (87,0 %) och anemi (83,3 %). De mest frekvent rapporterade allvarliga läkemedelsbiverkningarna för samtliga kohorter var febril neutropeni (29,6 %) och infektion (14,8 %). Allvarlig febril neutropeni upplevdes av 13,3 %, 15,0 % och 57,9 % av patienterna i kohort 1, 2 respektive 3. På dag 45 efter kur 1 eller 2 hade 27,8 % av patienternas antal neutrofiler inte återhämtat sig till $1\ 000/\text{mm}^3$ och hos 11,1 % av patienterna hade antalet icke-transfusionsberoende trombocyter inte återhämtat sig till $80\ 000/\text{mm}^3$ på grund av dokumenterad benmärgsaplasi/hypoplasi i benmärg. VOD förekom under perioden efter transplantation hos 13 % av patienterna. Dödlig VOD observerades hos 1,9 % av patienterna.

Recidiverande eller refraktär AML

Säkerhet och effekt för MYLOTARG för pediatrika patienter med recidiverande eller refraktär AML har inte fastställts (se avsnitt 4.1 och 4.2).

Säkerhetsresultat som observerats i en systematisk litteraturgenomgång av studier som utvärderar MYLOTARG hos pediatrika patienter (se avsnitt 5.1) visas i tabell 7.

Tabell 7. Säkerhetsresultat från en systematisk genomgång av litteratur om pediatrika patienter med recidiverande eller refraktär AML som fått MYLOTARG

	Monoterapi						Kombinationa					
	Fraktionerat ^b MYLOTARG			Icke-fraktionerat ^b MYLOTARG			Fraktionerat ^b MYLOTARG			Icke-fraktionerat ^b MYLOTARG		
	Antal studier	N per studie (spann)	Frekvens ^c (%)	Antal studier	N per studie (spann)	Frekvens (%)	Antal studier	N per studie (spann)	Frekvens (%)	Antal studier	N per studie (spann)	Frekvens (%)
VOD	1	6	0	10	5, 30	6,8	2	3, 17	0	5	5, 84	4,4
VOD efter HSCT	Ej rapporterat			5	4, 14	19,1	2	3, 8	0	2	12, 28	14,7
Död^d	1	6	0	4	6, 29	10,8	Ej rapporterat			3	5, 45	6,5
Infektion	5 studier; N per studie (spann) 12-30; 28,4 %						4 studier; N per studie (spann) 12-84; 42,2%					
Myelosuppression^e	Nästan alla patienter (> 90 %) fick myelosuppression i alla studier											

a: När MYLOTARG gavs i kombination var cytarabin en del av kombinationen som studerades i 8 av de 9 studierna.
b: Fraktionerad dosering avser dosering med MYLOTARG på 3 mg/m² dag 1, 4, 7. Icke-fraktionerad dosering avser MYLOTARG (total dos mellan 1,8 mg/m² – 9 mg/m²) 2 gånger under en cykel med minst 14 dagars mellanrum.
c: Frekvenser i alla studier beräknades med hjälp av inverterad variansviktning med fasta effekter. Förhållandena transformerades med hjälp av Freeman-Tukey dubbel arcsintransformation innan studierna kombinerades och den beräknade kombinerade frekvensen transformerades tillbaka med hjälp av det harmoniska medelvärdet av studiesterlekarna.
d: Inom 30 dagar från den sista dosen MYLOTARG.
e: Där det analyserats, låg medianåterhämtningen (definierad som $20 \times 10^9/l$ eller $50 \times 10^9/l$ för trombocyter och $0,5 \times 10^9/l$ för neutrofiler) mellan 42 och 48 dagar för trombocyter och 30 och 37 dagar för neutrofiler.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering av MYLOTARG har rapporterats i klinisk erfarenhet. Enstaka doser över 9 mg/m² hos vuxna har inte testats. Behandling av överdosering av MYLOTARG bör bestå av allmänna understödande åtgärder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, övriga monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, ATC-kod: L01FX02

Verkningsmekanism

Gemtuzumabozogamicin är en CD33-riktad ADC. Gemtuzumab är en humaniserad IgG4-antikropp (immunglobulin av klass G subtyp 4) som specifikt känner igen humant CD33. Antikroppsdelen binds specifikt till CD33-antigenen, ett sialsyraberoende adhesionsprotein som finns på ytan av myeloida leukemiska blaster samt på omogna normala celler av myelomonocytisk härkomst, men inte på normala hematopoetiska stamceller. Den lilla molekylen, N-acetyl-gamma-kalikeamicin, är en cytotoxisk semisyntetisk naturlig produkt. N-acetyl-gamma-kalikeamicin är kovalent bunden till antikroppen via en AcBut (4-(4-acetylfenoxi)butansyra)-bindning. Icke-kliniska data tyder på att den cancerbekämpande verkan hos gemtuzumabozogamicin följer av bindningen av ADC till cancerceller som uttrycker CD33, följt av internalisering av ADC-CD33-komplexet, och den intracellulära frisättningen av N-acetylgammakalikeamicin-dimetylhydrazid via hydrolytisk klyvning av bindningen. Aktivering av N-acetyl-gammakalikeamicin-dimetylhydrazid inducerar dubbelsträngsbrott i DNA, med efterföljande cellcykelarrest och apoptotisk celldöd.

Saturation av en hög andel CD33 antigeniska ställen förutsätts krävas för maximal leverans av kalikeamicin till leukemiska blastceller. Flera monoterapistudier mätte målsaturation av CD33 efter MYLOTARG-dos hos patienter med relapsrad och refraktär AML. I alla studier observerades nära maximal perifer CD33-saturation efter MYLOTARG-dos vid alla dosnivåer på minst 2 mg/m², vilket pekar på att en låg dos gemtuzumabozogamicin räcker för att binda alla tillgängliga CD33-ställen.

Klinisk effekt och säkerhet

ALFA-0701-studie av tidigare obehandlade patienter med de novo AML

Effektivitet och säkerhet för MYLOTARG utvärderades i en multicenter, randomiserad öppen fas 3-studie som jämförde tillsättning av MYLOTARG till en induktionskemoterapiregim av standardtyp med daunorubicin och cytarabin (DA) jämfört med endast DA. Behöriga patienter var mellan 50 och 70 år med tidigare obehandlad *de novo* AML (studie ALFA-0701). Patienter med akut promyelocytisk

leukemi (APL, AML3) och patienter med AML som härrör från myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller sekundär AML uteslöts från studien.

Primärt effektmått var händelsefri överlevnad (EFS). Sekundära effektmått inkluderade CR- och CRp-frekvenser, återfallsfri överlevnad (RFS), total överlevnad (OS) samt säkerhet för kombinationen DA med eller utan MYLOTARG.

Sammanlagt randomiserades 271 patienter i denna studie, med 135 till induktionsbehandling med 3+7 DA plus fraktionerade 3 mg/m² × 3 doser av MYLOTARG och 136 till 3+7 endast DA (se avsnitt 4.2). En andra kur med induktionsbehandling med DA men utan MYLOTARG, oberoende av randomiseringsarm, tilläts. Patienter i endera armen som inte erhöll en andra kur med induktionsbehandling och som inte uppnådde CR efter induktion kunde erhålla en räddningskur som bestod av idarubicin, AraC och granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF).

Patienter med CR eller CRp erhöll konsolideringsbehandling med 2 behandlingsskurer inklusive DNR och AraC med eller utan MYLOTARG i enlighet med deras initiala randomisering. Patienter som upplevde remission kunde även erhålla allogen transplantation. Ett intervall på minst 2 månader efter den senaste dosen MYLOTARG och transplantationen rekommenderades.

Totalt var patienternas medianålder 62 år (50 till 70 år) och de flesta patienter (87,8 %) hade ett ECOG-funktionsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) på 0 till 1 vid baslinjen. Baslinjeegenskaper var jämnt fördelade mellan behandlingsarmarna med undantag för kön, eftersom en högre andel män inkluderades i MYLOTARG-armen (54,8 %) än i armen med endast DA (44,1 %). Totalt hade 59,0 % och 65,3 % av patienterna sjukdom med dokumenterad förmånlig/måttlig risk enligt riskklassificeringarna National Comprehensive Cancer Network (NCCN) respektive European LeukaemiaNet (ELN) 2010. CD33-expression på AML-blastor genom flödescytometri harmoniserade från lokala laboratorieresultat fastställdes hos totalt 194/271 (71,6 %) av patienterna. Få patienter (13,7 %) hade låg CD33-expression (färre än 30 % av blasterna).

Studien uppfyllde sitt primära mål att visa att MYLOTARG som tillsattes i fraktionerade doser (3 mg/m² × 3 doser) till induktionskemoterapi av standardtyp till patienter med tidigare obehandlad *de novo* AML ledde till signifikant och kliniskt betydande förbättring av EFS. Median-EFS var 17,3 månader (95 % KI: 13,4-30,0) i MYLOTARG-armen jämfört med 9,5 månader (95 % KI: 8,1-12,0) i armen med endast DA; riskkvot (HR) 0,562 (95 % KI: 0,415-0,762); 2-sidigt p=0,0002 genom log-rank test. Effektdata från studien ALFA-0701 sammanfattas i tabell 8. Kaplan-Meier-kurvan för EFS visas i figur 1.

Tabell 8. Effektergebnat från studien ALFA-0701 (mITT-populationen)

	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabin	daunorubicin + cytarabin
Händelsefri överlevnad (EFS) (enligt prövaren)	N=135	N=136
Antal händelser, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Median-EFS i månader [95 % KI] ^a	17,3 [13,4-30,0]	9,5 [8,1-12,0]
2-årig EFS-sannolikhet [95 % KI] ^b	42,1 [32,9-51,0]	18,2 [11,1-26,7]
3-årig EFS-sannolikhet [95 % KI] ^b	39,8 [30,2-49,3]	13,6 [5,8-24,8]
Riskkvot [95 % KI] ^c	0,562 [0,415-0,762]	
p-värde ^d	0,0002	
Återfallsfri överlevnad (enligt prövaren)	N=110	N=100
Antal händelser, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Median-RFS i månader [95 % KI] ^a	28,0 [16,3-NE]	11,4 [10,0-14,4]
Riskkvot [95 % KI] ^c	0,526 [0,362-0,764]	
p-värde ^d	0,0006	
Total överlevnad	N=135	N=136
Antal dödsfall, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)

Median-OS i månader [95 % KI] ^a	27,5 [21,4-45,6]	21,8 [15,5-27,4]
Riskkvot [95 % KI] ^c	0,807 [0,596-1,093]	
p-värde ^d	0,1646	
Responsfrekvens (enligt prövaren)	N=135	N=136
Total respons % [95 % KI] ^e	81,5 [73,89-87,64]	73,5 [65,28-80,72]
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Riskdifferens [95 % KI] ^f	7,95 [-3,79-19,85]	
p-värde ^g	0,1457	

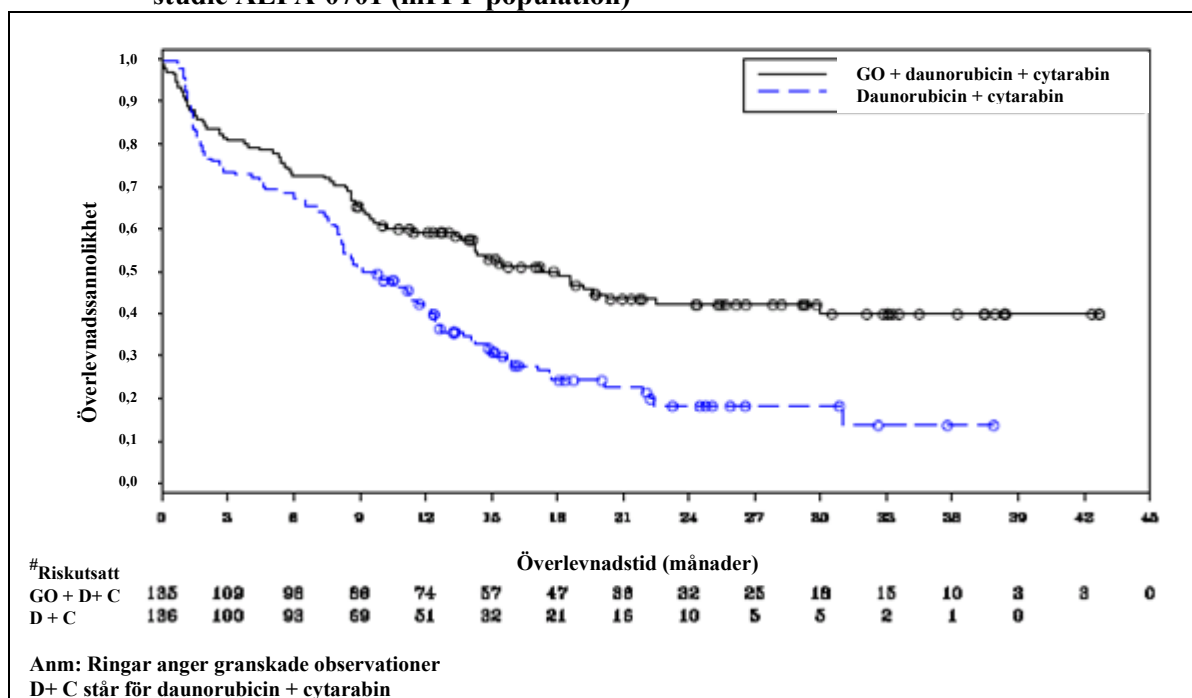
Baserat på den primära definitionen av EFS: händelsedatum (misslyckad induktion, återfall eller dödsfall) som fastställts genom prövarens bedömning.

mITT-populationen inkluderade alla patienter som randomiserats, om inte samtycke tagits tillbaka före behandlingsstart, och analyserades enligt initial randomiseringsarm.

Förkortningar: CR=komplett remission; CRp=komplett remission med ofullständig återhämtning av trombocyter; KI=konfidensintervall; EFS=händelsefri överlevnad; mITT=modifierad intent-to-treat; n=antal; N=antal; NE= kan ej bedömas; OS=total överlevnad; RFS=återfallsfri överlevnad.

- Median beräknad enligt Kaplan-Meier-metoden; KI baseras på Brookmeyer-Crowley-metoden med log-log-transformation.
- Beräknad från Kaplan-Meier-kurvan. Sannolikhet (%) beräknad med "product-limit"-metoden; KI beräknad från log-log-transformation av överlevnadssannolikhet med användning av en normal ungefärlig beräkning samt Greenwood-formeln.
- Baserad på Cox proportionella riskmodell jämfört med daunorubicin + cytarabin.
- 2-sidigt p-värde från log-rank-testet.
- Respons definieras som CR+CRp.
- Total responsdifferens; KI baserad på Santner- och Snell-metoden.
- Baserat på Fishers exakta test.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva för händelsefri överlevnad enligt prövarens bedömning från studie ALFA-0701 (mITT-population)



Förkortningar: C=cytarabin; D=daunorubicin; GO=gemtuzumabozogamicin; mITT=modifierad intent-to-treat.

Användning vid AML med högriskcytogenetik

Vid subgruppenanalyser i ALFA-0701, medförde tillsats av MYLOTARG till standardkombinationskemoterapi inte förbättrad EFS i subgruppen patienter med högriskcytogenetik (HR 1,11; 95 % KI: 0,63, 1,95). EFS och OS analyserade per cytogenetisk riskklass och cytogenetisk/molekylär riskklass presenteras i tabell 9 och tabell 10 nedan.

Tabell 9. Händelsefri överlevnad enligt prövarens bedömning per AML-riskklass i studie ALFA-0701 (mITT-population)

	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabin	daunorubicin + cytarabin
Cytogenetik (gynnsam/intermediär), N	94	95
Antal händelser, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Median-EFS i månader [95 % KI] ^a	22,5 [15,5-NE]	11,6 [8,3-13,7]
Risikkvot [95 % KI] ^b	0,460 [0,313–0,676]	
p-värde ^c	< 0,0001	
Cytogenetik (ogynnsam), N	27	30
Antal händelser, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Median-EFS i månader [95 % KI] ^a	4,5 [1,1–7,4]	2,8 [1,6–8,7]
Risikkvot [95 % KI] ^b	1,111 [0,633–1,949]	
p-värde ^c	0,7151	
ELN (gynnsam/intermediär), N	86	91
Antal händelser, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Median-EFS i månader [95 % KI] ^a	22,5 [15,5-NE]	12,2 [8,5–14,3]
Risikkvot [95 % KI] ^b	0,485 [0,325–0,724]	
p-värde ^c	0,0003	
ELN (dålig/högrisk), N	37	36
Antal händelser, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Median-EFS i månader [95 % KI] ^a	7,4 [3,7–14,3]	4,0 [1,7–8,6]
Risikkvot [95 % KI] ^b	0,720 [0,430–1,205]	
p-värde ^c	0,2091	

ALFA-0701-studien var inte utformad för prospektiv bedömning av nyttan med MYLOTARG i subgrupperna; analysen redovisas endast i deskriptivt syfte.

Baserat på den primära definitionen av EFS: händelsedatum (misslyckad induktion, återfall eller dödsfall) som fastställts genom prövarens bedömning.

mITT-populationen inkluderade alla patienter som randomiserats, om inte samtycke tagits tillbaka före behandlingsstart, och analyserades enligt initial randomiseringsarm.

Förkortningar: AML=akut myeloisk leukemi; KI=konfidensintervall; EFS=händelsefri överlevnad;

ELN=European LeukaemiaNet; mITT=modifierad intent-to-treat; n=antal; N=antal; NE=kan ej bedömas.

- Median beräknad enligt Kaplan-Meier-metoden; KI baseras på Brookmeyer-Crowley-metoden med log-log-transformation.
- Baserad på Cox proportionella riskmodell jämfört med daunorubicin + cytarabin.
- 2-sidigt p-värde från log-rank-testet.

Tabell 10. Total överlevnad per AML-riskklass i studie ALFA-0701 (mITT-population)

	MYLOTARG + daunorubicin + cytarabin	daunorubicin + cytarabin
Cytogenetik (gynnsam/intermediär), N	94	95
Antal dödsfall, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
Median-OS i månader [95 % KI] ^a	38,6 [24,4-NE]	26,0 [18,9-39,7]
Riskkvot [95 % KI] ^b	0,747 [0,511-1,091]	
p-värde ^c	0,1288	
Cytogenetik (ogynnsam), N	27	30
Antal dödsfall, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
Median-OS i månader [95 % KI] ^a	12,0 [4,2-14,2]	13,5 [9,4-27,3]
Riskkvot [95 % KI] ^b	1,553 [0,878-2,748]	
p-värde ^c	0,1267	
ELN (gynnsam/intermediär), N	86	91
Antal dödsfall, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
Median-OS i månader [95 % KI] ^a	45,6 [25,5-NE]	26,9 [19,3-46,5]
Riskkvot [95 % KI] ^b	0,730 [0,489-1,089]	
p-värde ^c	0,1216	
ELN (dålig/högrisk), N	37	36
Antal dödsfall, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
Median-OS i månader [95 % KI] ^a	13,2 [7,0-18,5]	13,5 [10,8-19,8]
Riskkvot [95 % KI] ^b	1,124 [0,677-1,867]	
p-värde ^c	0,6487	

ALFA-0701-studien var inte utformad för prospektiv bedömning av nyttan med MYLOTARG i subgrupperna; analysen redovisas endast i deskriptivt syfte.

mITT-populationen inkluderade alla patienter som randomiserats, om inte samtycke tagits tillbaka före behandlingsstart, och analyserades enligt initial randomiseringsarm.

Förkortningar: AML=akut myeloisk leukemi; KI=konfidensintervall; ELN=European LeukaemiaNet;

mITT=modifierad intent-to-treat; n=antal; N=antal; NE=kan ej bedömas; OS=total överlevnad.

d. Median beräknad enligt Kaplan-Meier-metoden; KI baseras på Brookmeyer-Crowley-metoden med log-log-transformation.

e. Baserad på Cox proportionella riskmodell jämfört med daunorubicin + cytarabin.

f. 2-sidigt p-värde från log-rank-testet.

Pediatrik population

Tidigare obehandlad AML

COG AAML0531

I en randomiserad studie (COG AAML0531) som utvärderade standardkemoterapi ensamt eller i kombination med MYLOTARG hos 1 063 barn med nyligen diagnostiserad AML (93,7 % av patienterna < 18 år) och unga vuxna (6,3 % av patienterna) var medelåldern 8,9 år (intervall: 0–29 år). Patienter med *de novo* AML randomiserades till antingen endast standardkemoterapi med 5 kurer eller till samma kemoterapi med 2 doser MYLOTARG (3 mg/m²/dos) som administrerades en gång i induktionskur 1 och en gång i intensifieringskur 2. Studien visade att tillägg av MYLOTARG till intensiv kemoterapi förbättrade EFS (3 år: 50,6 % jämfört med 44,0 %; HR 0,838; 95 % KI: 0,706-0,995; p=0,0431) i *de novo* AML på grund av en minskad återfallsrisk, med en trend mot längre OS i MYLOTARG-armen som inte var statistiskt signifikant (3 år: 72,4 % jämfört med 67,6 %; HR 0,904; 95 % KI: 0,721-1,133; p=0,3799). Man fann dock även att ökad toxicitet (toxisk mortalitet efter remission) noterades hos patienter med lågrisk-AML vilket förknippades med den långvariga neutropeni som uppstod efter erhållande av gemtuzumabozogamicin under intensifieringskur 2 (se avsnitt 4.2 och 4.8). Totalt sett dog 29 (5,5 %) av patienterna i armen med MYLOTARG och 15 (2,8 %) av patienterna i jämförelsearmen under remissionen. Således fastställdes ingen optimal dos för gemtuzumabozogamicin för pediatrika patienter (se avsnitt 4.2).

MyeChild 01

I den stora dosbestämmande delen av den pediatrika studien MyeChild 01 undersöktes hur många doser MYLOTARG 3 mg/m² (upp till högst 3 doser, varje dos begränsades till en 5 mg injektionsflaska/dos) som på ett säkert sätt kan kombineras med cytarabin plus antingen mitoxantron eller liposomalt daunorubicin vid induktionsbehandling. De viktigaste inklusionskriterierna innefattade patientålder ≥ 12 månader och < 18 år vid inskrivning i prövningen och diagnos av AML/högrisk-MDS (> 10 % blastceller i benmärgen)/isolerat myelosarkom utan tidigare behandling. Det fanns 3 kohorter som varierade utifrån antalet MYLOTARG-infusioner under induktionsfasen: Kohort 1 (n = 15): patienterna fick en enkeldos MYLOTARG (3 mg/m²) dag 4 av kur 1 av induktionskemoterapi. Kohort 2: (n = 20): patienterna fick en enkeldos MYLOTARG (3 mg/m²) dag 4 och 7 av kur 1 av induktionskemoterapi. Kohort 3: (n = 19): patienterna fick en enkeldos MYLOTARG (3 mg/m²) dag 4, 7 och 10 av kur 1 av induktionskemoterapi. Av 55 inskrivna patienter var 30 (54,5 %) patienter mellan 2 år och < 12 år, 32 (58,2 %) patienter var av manligt kön och medianåldern för alla patienter var 7,0 (intervall: 1-17) år. Även om effekt var ett sekundärt effektmått uppnåddes bäst komplett respons (CR + CRi) bland behandlade patienter (n = 54) hos 49 (90,7 %; 95 % KI: 79,7 % - 96,9 %) patienter (kohort 1, 80,0 %; kohort 2, 95,0 %; kohort 3, 94,7 %). MRD-negativitet rapporterades hos 35 (71,4 %) patienter efter kur 2 av behandlingen (kohort 1, 58,3 %; kohort 2, 78,9 %; kohort 3, 72,2 %). Studien MyeChild 01 är pågående. Den optimala dosen gemtuzumabozogamicin för pediatrika patienter har ännu inte fastställts (se avsnitt 4.2).

Recidiverande eller refraktär AML

En systematisk litteraturgenomgång av studier utfördes för att utvärdera MYLOTARG hos pediatrika patienter med recidiverande eller refraktär AML, vilken inkluderade 454 patienter som fick MYLOTARG antingen som monoterapi (enkel eller fraktionerad dosering) eller kombinationsterapi från 16 publicerade artiklar samt den amerikanska utökade tillgångsstudien (se avsnitt 4.8). Studiernas medianstorlek var 15 patienter med ett spann på mellan 5-105 patienter. Studiernas lägsta och högsta åldrar var mellan 0 år och 22,3 år, med en medianålder på 8,7 år vid behandlingstillfället.

De flesta studierna utfördes inom ramen för ”compassionate use” (70,6 %). MYLOTARG gavs som monoterapi i 47,1 %, del av en kombination i 23,5 % och med båda varianterna i 29,4 % av studierna. Den totala doseringen av MYLOTARG låg mellan 1,8 mg/m² och 9 mg/m². När MYLOTARG gavs i kombination användes en cytarabinbaserad regim i 8 av de 9 studierna. I 23,5 % av studierna fick de flesta av patienterna fraktionerade doser (3 mg/m² dag 1, 4, 7) av MYLOTARG, medan det i 35,3 % av studierna gavs högre doser än 3 mg/m². MYLOTARG gavs som induktionsbehandling i de flesta studierna (82,4 %).

Med MYLOTARG monoterapi var responsfrekvensen (CR/CRp/CRi, vägt medeltal av alla studier) 33,3 % med fraktionerad dosering (1 studie) och 24,3 % med icke-fraktionerad dosering (9 studier). I kombinationsbehandling var responsfrekvensen 49,0 % med icke-fraktionerat MYLOTARG (3 studier) och 38,8 % med fraktionerat MYLOTARG (2 studier).

Säkerhetsinformation om myelosuppression, infektioner, total VOD och VOD efter HSCT, samt död, som är kända biverkningar av MYLOTARG (se avsnitt 4.8 och tabell 7) hämtades från litteraturen.

Begränsningar av denna analys inkluderar den ringa storleken av deltagare i en del studier, studiernas heterogenitet och avsaknaden av kontrolldata i denna miljö.

Hjärtelektrofysiologi

Effekten av MYLOTARG på korrigerat QT-intervall utvärderades i monoterapistudien B1761031 på 50 vuxna patienter med relapserad eller refraktär CD33-positiv AML. Vid terapeutiska plasmakoncentrationer var den största genomsnittliga förändringen av QTcF-intervallet från baslinjen 5,10 msek (90 % KI: 2,15; 8,06 msek). Det fanns inga patienter med en största QTcF-ökning från baslinjen på > 60 msek och inga patienter hade ett QTcF > 480 msek. En (1) händelse vardera av

förmaksflimmer (grad 3) och supraventrikulär takykardi (grad 3) inträffade hos samma patient. Inga biverkningar av grad 4 eller grad 5 på hjärtats retledningssystem rapporterades.

Baserat på en analys av koncentration-QTc-intervall var den förväntade medianförändringen av QTcF från baslinjen 0,842 msek (95 % KI: -1,93; 3,51 msek) vid en genomsnittlig observerad C_{max} i plasma för total hP67.6-antikropp. För icke-konjugerat kalikeamicin var den förväntade medianförändringen av QTcF från baslinjen 0,602 msek (95 % KI: -2,17; 2,72 msek) vid en ungefärlig observerad C_{max} i plasma efter administrering av den rekommenderade doseringsregimen för MYLOTARG.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Gemtuzumabozogamicin är ett antikropp-läkemedelskonjugat (ADC) som består av en CD33-riktad monoklonal antikropp (hP67.6) som är kovalent bunden till det cytotoxiska ämnet N-acetyl-gammakalikeamicin. Farmakokinetiken (PK) hos gemtuzumabozogamicin beskrivs genom att mäta PK-egenskaperna hos antikroppen (hP67.6) samt konjugerade och icke-konjugerade kalikeamicinderivat.

Kliniska PK-data samlades in efter en monoterapidoseringsregim (3 mg/m² upp till en 5 mg injektionsflaska på dag 1, 4, 7) av MYLOTARG hos vuxna patienter med relapserad/refraktär AML. Exponeringen mätt som geometriskt medelvärde för AUC₃₃₆ och C_{max} efter flera doser var för konjugerat kalikeamicin och total hP67.6-antikropp 461 500 pg·hr/ml och 11 740 pg/ml respektive 26 820 ng·hr/ml och 585,6 ng/ml. PK-data för icke-konjugerat kalikeamicin presenteras inte på grund av instabilitetsproblem i plasma.

Distribution

In vitro är bindningen av N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid till humana plasmaproteiner cirka 97 %. *In vitro* är N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid ett substrat av P-glykoprotein (P-gp). Hos patienter var den totala distributionsvolymen för hP67.6-antikroppen (summan av V_1 [13,0 l] och V_2 [6,91 l]) cirka 20 l.

Metabolism

Den primära metaboliska vägen för gemtuzumabozogamicin förväntas vara hydrolytisk frisättning av N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid. Studier *in vitro* visade att N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid metaboliseras i hög utsträckning, primärt genom icke-enzymatisk reduktion av disulfidfraktionen. Aktiviteten (cytotoxiciteten) hos resulterande metaboliter förväntas vara avsevärt försvagad.

Interaktioner med andra läkemedel

Effekter av andra läkemedel på gemtuzumabozogamicin

In vitro metaboliseras N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid främst genom icke-enzymatisk reduktion. Därför är det inte sannolikt att samtidig administrering av gemtuzumabozogamicin och hämmare eller inducerare av de läkemedelsmetaboliserande enzymerna cytokrom P450 (CYP) eller uridin-difosfat-glukuronosyltransferas (UGT) skulle påverka exponeringen för N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk (PK) analys förutspås kombination av gemtuzumabozogamicin med hydroxyurea, DNR och AraC inte medföra kliniskt betydelsefulla förändringar i farmakokinetiken för hP67.6 eller icke-konjugerat kalikeamicin.

Effekt av gemtuzumabozogamicin på andra läkemedel

Effekt på CYP-substrat

In vitro hade N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid och gemtuzumabozogamicin en låg potential för att hämma aktiviteten hos CYP1A2, CYP2A6 (endast testad med användning av gemtuzumabozogamicin), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4/5 i kliniskt relevanta koncentrationer. *In vitro* hade N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid och gemtuzumabozogamicin en låg potential att inducera aktiviteten hos CYP1A2, CYP2B6, och CYP3A4 i kliniskt relevanta koncentrationer.

Effekt på UGT-substrat

In vitro hade N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid en låg potential att hämma aktiviteten hos UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 samt UGT2B7 i kliniskt relevanta koncentrationer.

Effekt på substrat av läkemedelstransportörer

In vitro hade N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid en låg potential att hämma aktiviteten hos P-gp, bröstcancerresistensprotein (BCRP), bile salt export pump (BSEP), multiresistensassocierat protein (MRP)2, multidrug and toxin extrusion protein (MATE)1 och MATE2K, organiska anjontransportproteiner (OAT)1 och OAT3, organiskt katjontransportprotein (OCT)1 och OCT2 samt organiska anjontransportpolypeptider (OATP)1B1 och OATP1B3 i kliniskt relevanta koncentrationer.

Effekt på samtidigt administrerade kemoterapeutiska medel

Baserat på en populationsfarmakokinetisk (PK) analys förutspås kombination av gemtuzumabozogamicin med DNR och AraC inte medföra kliniskt betydelsefulla förändringar i farmakokinetiken för dessa ämnen.

Eliminering

PK för gemtuzumabozogamicin karakteriserades väl av en 2-kompartimentmodell med linjära och tidsberoende clearancekomponenter. Hos 50 patienter med relapsrad eller refraktär AML efter en monoterapidoseringsregim (3 mg/m² upp till en 5 mg injektionsflaska på dag 1, 4, 7) av MYLOTARG var clearance av total hP67.6-antikropp 0,288 l/h och terminal elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) beräknades vara 96,6 timmar.

Farmakokinetik i specifika grupper av studiedeltagare eller patienter

Ålder, etnicitet och kön

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys hade inte ålder, etnicitet eller kön någon signifikant inverkan på dispositionen av gemtuzumabozogamicin.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier av gemtuzumabozogamicin har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys, förväntas clearance av gemtuzumabozogamicin (hP67.6-antikropp och icke-konjugerat kalikeamicin) inte påverkas av lätt nedsatt leverfunktion, enligt definition av National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG). Analysen inkluderade 405 patienter med följande NCI ODWG-statuskategorier för nedsatt funktion: lätt (B1, n=58 och B2, n=19), måttlig (C, n=6) och normal leverfunktion (n=322) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier av gemtuzumabozogamicin har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys på 406 patienter, var clearance av gemtuzumabozogamicin hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CL_{cr}] 60-89 ml/min; n=149) eller måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 30-59 ml/min; n=47), likartad med clearance hos patienter med normal njurfunktion ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min; n=209). Farmakokinetiken för gemtuzumabozogamicin har inte undersökts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Kliniska PK-data samlades in efter en doseringsregim (3 mg/m² upp till en 5 mg injektionsflaska på dag 4, 7 och 10) av MYLOTARG med induktionsbehandling hos pediatrika patienter i åldern ≥ 12 månader med nyligen diagnostiserad AML. Exponeringen mätt som geometriskt medelvärde för AUC_{tau} och C_{max} efter den tredje dosen var för konjugerat kalikeamicin och total hP67.6-antikropp 777 300 pg·hr/ml och 24 340 pg/ml respektive 46 500 ng·hr/ml och 1 336 ng/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

De viktigaste toxiciteterna uppstod i lever, benmärg och lymforgan, hematologiparametrar (minskad RBC-massa och antal vita blodkroppar, huvudsakligen lymfocyter), njurar, ögon och manliga och kvinnliga fortplantningsorgan. Effekter på lever, njurar och hanars fortplantningsorgan hos råttor och på lymfoida vävnader hos apor (cirka 18 gånger högre för råttor och 36 gånger högre för apor, än för den mänskliga kliniska exponeringen efter en tredje dos till människa på 3 mg/m² baserat på AUC_{168}) var icke reversibla. Hos apor sågs biverkningar på fortplantningsorganen hos honor och på ögonen i 12-veckorsstudien (cirka 193 respektive 322 gånger den mänskliga kliniska exponeringen efter en tredje dos till människa på 3 mg/m² baserat på AUC_{168}). Betydelsen för människa av dessa irreversibla förändringar hos djur är oklar. Effekter på nervsystemet har inte observerats hos djur efter administrering av MYLOTARG. Förändringar i nervsystemet identifierades hos råttor med andra antikropp-kalikeamicinkonjugat.

Gentoxicitet

Gemtuzumabozogamicin befanns vara klastogent. Detta står i överensstämmelse med den kända induktionen av DNA-brott av kalikeamicin och andra enediinantibiotika mot tumörer. N-acetyl-gamma-kalikeamicin-DMH (det frisatta cytotoxinet) befanns vara mutagent och klastogent.

Karcinogenicitet

Inga formella karcinogenicitetsstudier har utförts med gemtuzumabozogamicin. I toxicitetsstudier utvecklade råttor preneoplastiska lesioner (minimalt till lätt ovalcellhyperplasi) i levern vid cirka 54 gånger klinisk exponering för människa efter tredje dosen till människa på 3 mg/m² baserat på AUC_{168} . Inga preneoplastiska eller neoplastiska lesioner observerades hos apor vid upp till cirka 115 gånger klinisk exponering för människa efter den tredje dosen till människa på 3 mg/m² baserat på AUC_{168} . Betydelsen för människa av dessa förändringar hos djur är oklar.

Reproduktionstoxicitet

I en fertilitetsstudie med honråttor observerades något lägre antal corpora lutea och förhöjd embryoletalitet vid förekomst av maternell toxicitet (cirka 9,7 gånger mänsklig klinisk exponering efter tredje dos till människa på 3 mg/m² baserat på AUC_{168}). Hos apor sågs effekter på könsorganen

hos hondjur i 12-veckorsstudien (atrofierade ovarier, tubae uterinae, uterus och cervix, vid cirka 193 gånger den mänskliga kliniska exponeringen efter en tredje dos till människa på 3 mg/m²).

I en fertilitetsstudie med handjur inkluderade effekter på handjurens fortplantning minskade spermatogonier och spermatocytas, minskade testikulära spermatider och epididymal sperma, vakuolisering av kärnan i spermatider och/eller uppkomst av jätteceller. Ytterligare resultat inkluderade effekter på testiklar, bitestiklar och bröstkörtlar samt på fertiliteten. När hanrättor parades igen efter en period på 9 veckor utan dosering, var effekterna på sperma och fertilitet värre, men det förelåg partiell återhämtning av lägre spermatogonier och spermatocytas i testiklarna. Effekterna på hanrättors fortplantningsorgan var partiellt reversibla eller icke-reversibla (se avsnitt 4.6). Hos apor sågs effekter på fortplantningsorganen hos handjur (testis, epididymis, vesicula seminalis) vid cirka 66 gånger den mänskliga kliniska exponeringen efter en tredje dos till människa på 3 mg/m².

I en embryofetal toxicitetsstudie observerades lägre fostervikt, högre incidens av vågformade revben hos foster samt lägre incidens av skelettossifiering hos foster. Ökade embryoletalitet och fetala morfologiska avvikelser inkluderade missbildningar av fingrar/tår, frånvaro av aortabåge, anomalier i de långa benen i frambenen, missformad scapula, utebliven skelettomvandling centralt i ryggradskotor och sammanfogning av bröstbenet med revben. Ökad embryoletalitet observerades även vid förekomst av maternell toxicitet. Den lägsta dosen med embryofetala effekter korrelerade med 9,7 gånger mänsklig klinisk exponering efter den tredje dosen till människa på 3 mg/m², baserat på AUC₁₆₈ (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dextran 40
Sackaros
Natriumklorid
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumvätefosfat, vattenfritt

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

5 år

Färdigberedd och utspädd lösning

Skydda de beredda och utspädda MYLOTARG-lösningarna mot ljus. Lösningarna ska användas omedelbart. Den beredda eller utspädda lösningen får inte frysas.

Om produkten inte kan användas omedelbart:

- Efter beredning kan den ursprungliga injektionsflaskan lagras i upp till 16 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) eller upp till 3 timmar i rumstemperatur (under 30 °C).
- Den utspädda lösningen kan lagras i upp till 18 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) och upp till 6 timmar i rumstemperatur (under 30 °C). Den tillåtna tiden i rumstemperatur (under 30 °C) inkluderar den tid som krävs för beredning av den utspädda lösningen, ekvibrering vid behov

och administrering till patienten. Den maximala tiden från beredning av den utspädda lösningen till och med administrering ska inte överstiga 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i originalkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brungul injektionsflaska av typ 1-glas, med propp av butylgummi och försegling med snäpplock.

Innehåller 5 mg gemtuzumabozogamicin.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd lämplig aseptisk teknik vid beredning och spädning. MYLOTARG är ljuskänsligt och ska skyddas från ultraviolett ljus under beredning, spädning och administrering.

Beredning

- Beräkna dosen (mg) MYLOTARG som krävs.
- Låt injektionsflaskan nå rumstemperatur (under 30 °C) i cirka 5 min före beredning. Bered varje 5 mg-flaska med 5 ml vatten för injektion, så att en lösning för engångsbruk med koncentrationen 1 mg/ml gemtuzumabozogamicin erhålls.
- Snurra injektionsflaskan försiktigt för att underlätta upplösningen. Skaka ej.
- Kontrollera att den färdigberedda lösningen inte innehåller några partiklar eller är missfärgad. Den beredda lösningen kan innehålla små vita till benvita, opaka till genomskinliga och amorfa till fiberliknande partiklar.
- MYLOTARG innehåller inte några bakteriostatiska konserveringsmedel.
- Om den beredda lösningen inte kan användas omedelbart kan den förvaras i originalflaskan i upp till 16 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) eller upp till 3 timmar i rumstemperatur (under 30 °C). Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Spädning

- Beräkna hur stor mängd av den färdigberedda lösningen som behövs för att få rätt dos enligt patientens kroppsytta. Dra upp denna mängd från injektionsflaskan med en spruta. MYLOTARG injektionsflaska innehåller 5 mg av läkemedlet utan överfyllnad. När det bereds till koncentrationen 1 mg/ml enligt anvisningarna är den volym som kan dras upp ur injektionsflaskan 4,5 mg (4,5 ml). Ljuskänsligt. All oanvänd färdigberedd lösning som är kvar i injektionsflaskan ska kasseras.
- Doserna måste blandas till en koncentration på mellan 0,075 mg/ml och 0,234 mg/ml på följande sätt:

- Doser under 3,9 mg måste beredas för administrering med spruta. Tillsätt den färdigberedda MYLOTARG-lösningen till en spruta med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, till en slutlig koncentration på mellan 0,075 mg/ml och 0,234 mg/ml. Ljuskänsligt.
- Doser på 3,9 mg eller mer ska spädas i en spruta eller intravenös påse i lämplig volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, så att en slutlig koncentration på mellan 0,075 mg/ml och 0,234 mg/ml erhålls. Ljuskänsligt.
- Vänd försiktigt infusionsbehållaren så att den utspädda lösningen blandas. Skaka ej.
- Efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion ska MYLOTARG-lösningen infunderas omedelbart. Om infusion inte sker omedelbart kan den utspädda lösningen förvaras i upp till 18 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) och upp till 6 timmar i rumstemperatur (under 30 °C). Den tillåtna tiden i rumstemperatur (under 30 °C) inkluderar den tid som krävs för beredning av den utspädda lösningen, ekvibrering vid behov och administrering till patienten. Den maximala tiden från beredning av den utspädda lösningen till och med administrering ska inte överstiga 24 timmar. Ljuskänsligt. Får ej frysas.
- Det rekommenderas att infusionsbehållaren är tillverkad av polyvinylklorid (PVC) med DEHP, etylenvinylacetat (EVA) eller polyolefin (polypropen och/eller polyeten).

Administrering

- Den utspädda lösningen måste filtreras. Vid infusion av MYLOTARG måste ett inlinefilter med låg proteinbindning på 0,2 mikron av polyetersulfon (PES) användas.
- För doser som administreras med spruta krävs användning av infusions slangar med liten omkrets (microbore) med ett inlinefilter med låg proteinbindning på 0,2 mikron av polyetersulfon (PES).
- Under infusionen måste den intravenösa påsen eller sprutorna skyddas mot ljus (även ultraviolett ljus) med hjälp av ett ljusskydd. Infusions slangen behöver inte skyddas mot ljus.
- Infundera den utspädda lösningen under 2 timmar. Infusionen måste slutföras inom den tillåtna förvaringstiden på 6 timmar i rumstemperatur (under 30 °C).
- Infusions slangar av PVC (DEHP- eller icke-DEHP-innehållande), polyuretan eller polyeten rekommenderas.

MYLOTARG ska inte blandas eller infunderas tillsammans med andra läkemedel.

Se även avsnitt 6.3 för information om spädning, förvaring och infusion.

Destruktion

Procedurer för destruktion av giftigt avfall som föreskrivs för anticancerläkemedel måste användas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1277/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 april 2018
Datum för den senaste förnyelsen: 15 november 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.10.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.