VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mylotarg 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 5 mg gemtuzumabozogamicin.

Etter rekonstituering (se pkt. 6.6) inneholder den konsentrerte oppløsningen 1 mg/ml gemtuzumabozogamicin.

Gemtuzumabozogamicin er et antistoff-legemiddel-konjugat (ADC) som består av et monoklonalt antistoff rettet mot CD33 (hP67.6; rekombinant humanisert immunglobulin [Ig] G4, kappa-antistoff produsert av mammalsk NS0-cellekultur) som er kovalent bundet til det cytotoksiske middelet N-acetyl-gamma-kalikeamicin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvit til offwhite kake eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Mylotarg er indisert for kombinasjonsbehandling med daunorubicin (DNR) og cytarabin (AraC) til behandling av pasienter fra 15 år og eldre med tidligere ubehandlet *de novo* CD33-positiv akutt myelogen leukemi (AML), med unntak av akutt promyelocytisk leukemi (APL) (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Mylotarg skal administreres under tilsyn av lege som har erfaring med kreftbehandling og i et miljø der avansert HLR er tilgjengelig.

Mylotarg skal kun brukes hos pasienter som er kvalifisert for intensiv induksjonskjemoterapi.

Premedisinering med et kortikosteroid, antihistamin og acetaminofen (eller paracetamol) anbefales 1 time før dosering for å bidra til å lette infusjonsrelaterte symptomer (se pkt. 4.4).

Egnede tiltak må iverksettes for å forebygge utvikling av tumorlyserelatert hyperurikemi, for eksempel hydrering, administrering av antihyperurikemiske eller andre legemidler til behandling av hyperurikemi (se pkt. 4.4).

Dosering

Induksjon

Anbefalt dose av Mylotarg er 3 mg/m^2/dose (opptil maksimalt ett hetteglass med 5 mg) gitt som en infusjon over en 2-timers periode på dag 1, 4 og 7, og i kombinasjon med DNR 60 mg/m^2/dag, gitt

som en infusjon over 30 minutter på dag 1 til dag 3, og AraC 200 mg/m^2/dag gitt ved kontinuerlig infusjon på dag 1 til dag 7.

Hvis det kreves en andre induksjon, skal ikke Mylotarg administreres under den andre induksjonsbehandlingen. Kun DNR og AraC skal administreres under den andre induksjonssyklusen ved følgende anbefalte dosering: DNR 35 mg/m^2/dag på dag 1 og 2, og AraC 1 g/m^2 hver 12. time, på dag 1 til dag 3.

Konsolidering

For pasienter som oppnår komplett remisjon (CR) etter induksjon, definert som færre enn 5 % blaster i en normocellulær beinmarg og et absolutt nøytrofiltall (ANC) på mer enn 1,0 × 10^9 celler/l med et blodplatetall på 100 × 10^9/l eller mer i perifert blod uten transfusjon, er det anbefalt inntil 2 konsolideringskurer med intravenøs DNR (60 mg/m^2 gitt 1 dag [første behandlingskur] eller 2 dager [andre behandlingskur]) i kombinasjon med intravenøs AraC (1 g/m^2 per 12 timer, gitt som en infusjon over 2 timer på dag 1 til dag 4) med intravenøs Mylotarg (3 mg/m^2/dose gitt som en infusjon over 2 timer opptil en maksimal dose på ett hetteglass med 5 mg på dag 1).

Tabell 1. Doseregimer for Mylotarg i kombinasjon med kjemoterapi

Behandlingskur	**Mylotarg**	**daunorubicin**	**cytarabin**
Induksjon[a]	3 mg/m^2/dose (opptil maksimalt ett 5 mg-hetteglass) på dag 1, 4 og 7	60 mg/m^2/dag på dag 1 til dag 3	200 mg/m^2/dag på dag 1 til dag 7
Andre induksjon (hvis nødvendig)	Mylotarg skal ikke administreres under den andre induksjonen.	35 mg/m^2/dag på dag 1 til dag 2	1 g/m^2 hver 12. time, på dag 1 til dag 3
Konsolideringskur 1[a,b]	3 mg/m^2/dose (opptil maksimalt ett 5 mg-hetteglass) på dag 1	60 mg/m^2/dag på dag 1	1 g/m^2 / hver 12. time på dag 1 til dag 4
Konsolideringskur 2[a,b]	3 mg/m^2/dose (opptil maksimalt ett 5 mg-hetteglass) på dag 1	60 mg/m^2/dag på dag 1 til dag 2	1 g/m^2 / hver 12. time på dag 1 til dag 4

[a.] Se tabell 3 og tabell 4 for informasjon om doseendringer.
[b.] For pasienter som oppnår komplett remisjon (CR) etter induksjon.

Endringer i dosering og doseringsplan

Endring i doseringsplan for hyperleukocytose

Hos pasienter med hyperleukocytisk (leukocytter ≥ 30 000/mm^3) AML anbefales cytoreduksjon enten med leukaferese, oral hydroksyurea eller AraC med eller uten hydroksyurea for å redusere antallet perifere hvite blodceller (WBC) 48 timer før administrering av Mylotarg.

Hvis AraC brukes til leukocyttreduksjon med eller uten hydroksyurea hos pasienter med tidligere ubehandlet *de novo* hyperleukocytisk AML som får Mylotarg som kombinasjonsbehandling, gjelder følgende modifiserte plan (tabell 2):

Tabell 2. Endring av plan ved behandling av hyperleukocytose med cytarabin

Behandlingskur	Mylotarg	daunorubicin	cytarabin	hydroksyurea
Induksjon[a]	3 mg/m^2/dose (opptil maksimalt ett 5 mg-hetteglass) på dag 3, 6 og 9	60 mg/m^2/dag på dag 3 til dag 5	200 mg/m^2/dag på dag 1 til dag 7	Dag 1 (etter standard medisinsk praksis)

Se tabell 1 for doseanbefalinger til konsolideringskur.
[a.] Se tabell 3 og tabell 4 for ytterligere informasjon om doseendringer.

Doseendringer ved bivirkninger

Doseendringer av Mylotarg anbefales basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet (se pkt. 4.4). Enkelte bivirkninger kan håndteres med doseavbrudd eller permanent seponering av Mylotarg (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabell 3 og 4 viser retningslinjer for doseendring ved hhv. hematologiske og ikke-hematologiske toksisiteter.

Tabell 3. Doseendringer ved hematologiske toksisiteter

Hematologiske toksisiteter	Doseendringer
Vedvarende trombocytopeni (Blodplater < 100 000/mm^3 ved planlagt startdato for konsolideringskuren)	• Utsett start av konsolideringskuren. • Hvis antall blodplater øker til ≥ 100 000/mm^3 innen 14 dager etter planlagt startdato for konsolideringskuren: Start konsolideringsbehandling (se beskrivelse i tabell 1). • Hvis antall blodplater øker til ≥ 50 000/mm^3, men < 100 000/mm^3 innen 14 dager etter planlagt startdato for konsolideringskuren: Mylotarg skal ikke introduseres på nytt, og konsolideringsbehandlingen skal kun bestå av DNR og AraC. • Hvis blodplaterestitusjon ligger stabilt på < 50 000/mm^3 i mer enn 14 dager, skal konsolideringsbehandling vurderes på nytt, og BMA skal utføres for å revurdere pasientens status.
Vedvarende nøytropeni	• Hvis nøytrofiltall ikke øker til høyere enn 500/mm^3 innen 14 dager etter planlagt startdato for konsolideringskuren (14 dager etter hematologisk restitusjon etter forrige kur) skal Mylotarg seponeres (Mylotarg skal ikke gis i konsolideringskurene).

Forkortelser: AML = akutt myelogen leukemi; AraC = cytarabin; BMA = beinmargsaspirat; DNR = daunorubicin.

Tabell 4. Doseendringer ved ikke-hematologiske toksisiteter

Ikke-hematologiske toksisiteter	**Doseendringer**
VOD/SOS	Seponer Mylotarg (se pkt. 4.4).
Totalbilirubin > 2 × ULN og ASAT og/eller ALAT > 2,5 × ULN	Utsett Mylotarg inntil totalbilirubin er ≤ 2 × ULN og ASAT og ALAT til ≤ 2,5 × ULN før hver dose. Vurder å utelate planlagte doser ved en forsinkelse på mer enn 2 dager mellom påfølgende infusjoner.
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Avbryt infusjonen, og start egnet medisinsk behandling basert på alvorlighetsgraden av symptomene. Pasientene skal overvåkes til tegn og symptomer opphører og infusjonen kan gjenopptas. Vurder permanent seponering av behandlingen ved alvorlige eller livstruende infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.4).
Andre alvorlige eller livstruende ikke-hematologiske toksisiteter	Utsett behandling med Mylotarg inntil bedring til en alvorlighetsgrad som er mild eller bedre. Vurder å utelate planlagte doser ved en forsinkelse på mer enn 2 dager mellom påfølgende infusjoner.

Forkortelser: ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; SOS = sinusoid obstruksjonssyndrom; ULN = øvre normalverdi; VOD = venookklusiv sykdom.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Det kreves ingen justeringer av startdosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon definert som totalbilirubin på ≤ 2 × øvre normalverdi (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) / alaninamino-transferase (ALAT) ≤ 2,5 × ULN. Utsett Mylotarg inntil totalbilirubin er redusert til ≤ 2 × ULN og ASAT og ALAT til ≤ 2,5 × ULN før hver dose (se tabell 4, pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det kreves ingen dosejusteringer for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Mylotarg er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Mylotarg skilles ikke ut i nyrene, og farmakokinetikken hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke kjent (se pkt. 5.2).

Eldre

Det kreves ingen dosejusteringer for eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Mylotarg hos pasienter som er yngre enn 15 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte
Mylotarg er til intravenøs bruk og må rekonstitueres og fortynnes før administrering (se pkt. 6.6). Ved rekonstituering til en konsentrasjon på 1 mg/ml, vil det uttrekkbare innholdet til ett hetteglass være 4,5 mg (4,5 ml). Den rekonstituerte og fortynnede oppløsningen skal administreres intravenøst via infusjon over en 2-timers periode med nøye klinisk overvåking, inkludert puls, blodtrykk og temperatur. Mylotarg skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusdose (se pkt. 6.6).

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Levertoksisitet, inkludert venookklusiv leversykdom / sinusoid obstruksjonssyndrom (VOD/SOS)

Levertoksisitet, inkludert livstruende og noen ganger dødelig leversvikt og VOD/SOS, er rapportert hos pasienter behandlet med Mylotarg (se pkt. 4.8).

En analyse av potensielle risikofaktorer viste en økt risiko for å utvikle VOD hos voksne pasienter som fikk Mylotarg som monoterapi, enten før eller etter en hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT), samt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.8).

På grunn av risikoen for VOD/SOS bør tegn og symptomer på VOD/SOS overvåkes nøye. Dette kan omfatte økning av ALAT, ASAT, totalbilirubin og alkalisk fosfatase, som bør overvåkes før hver dose Mylotarg, hepatomegali (som kan være smertefullt), rask vektøkning og ascites. Overvåking av kun totalbilirubin er muligens ikke tilstrekkelig til å identifisere alle pasienter med risiko for VOD/SOS. Det anbefales hyppigere overvåking av leverprøver og kliniske tegn og symptomer på levertoksisitet for pasienter med unormale leverprøver. Når det gjelder pasienter som går videre til HSCT, anbefales det nøye overvåking av leverprøver den første tiden etter HSCT, etter behov. Det ble ikke funnet en klar forbindelse mellom VOD og tidspunkt for HSCT relatert til høyere Mylotarg-doser som monoterapi, men ALFA-0701-studien anbefalte et intervall på 2 måneder mellom den siste dosen med Mylotarg og HSCT.

Behandling av tegn eller symptomer på levertoksisitet kan kreve doseavbrudd eller seponering av Mylotarg (se pkt. 4.2). Hos pasienter som får VOD/SOS skal Mylotarg seponeres og pasienter behandles i henhold til vanlig klinisk praksis.

Infusjonsrelaterte reaksjoner (inkludert anafylaksi)

I kliniske studier ble infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert anafylaksi, rapportert (se pkt. 4.8). Det har vært rapporter om dødelige infusjonsreaksjoner etter markedsføring. Tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner kan omfatte feber og frysninger, og mindre vanlige reaksjoner er hypotensjon, takykardi og respirasjonssymptomer som kan oppstå i løpet av de første 24 timene etter administrering. Infusjon av Mylotarg skal utføres under nøye klinisk overvåking, inkludert puls, blodtrykk og temperatur. Premedisinering med et kortikosteroid, antihistamin og acetaminofen (eller paracetamol) anbefales 1 time før Mylotarg-dosen (se pkt. 4.2). Infusjon må avbrytes umiddelbart for pasienter som utvikler alvorlige reaksjoner, spesielt dyspné, bronkospasme eller klinisk signifikant hypotensjon. Pasientene skal overvåkes inntil tegn og symptomer opphører. Seponering av behandlingen skal spesielt vurderes for pasienter som utvikler tegn eller symptomer på anafylaksi, inkludert alvorlige respirasjonssymptomer eller klinisk signifikant hypotensjon (se pkt. 4.2).

Myelosuppresjon

I kliniske studier ble det rapportert om nøytropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni, febril nøytropeni, lymfopeni og pancytopeni, hvorav noen var livstruende eller dødelige (se pkt. 4.8). Komplikasjoner knyttet til nøytropeni og trombocytopeni kan omfatte henholdsvis infeksjoner og blødningsreaksjoner. Infeksjoner og blødningsreaksjoner ble rapportert, hvorav noen var livstruende eller dødelige.

Fullstendig hematologisk status skal overvåkes før hver dose av Mylotarg. Under behandlingen skal pasientene overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon, blødning eller andre konsekvenser av myelosuppresjon. Rutinemessig overvåking av kliniske tester og laboratorieprøver er påkrevet under og etter behandling.

Ved håndtering av pasienter med alvorlig infeksjon, blødning eller andre konsekvenser av myelosuppresjon, inkludert alvorlig nøytropeni eller vedvarende trombocytopeni, kan det være nødvendig med doseutsettelse eller permanent seponering av Mylotarg (se pkt. 4.2).

Tumorlysesyndrom (TLS)

I kliniske studier ble TLS rapportert (se pkt. 4.8). Tilfeller av dødelig TLS sammen med akutt nyresvikt har vært rapportert etter markedsføring. Hos pasienter med hyperleukocytisk AML skal leukocyttreduksjon med hydroksyurea eller leukaferese vurderes for å redusere antallet perifere leukocytter til under 30 000/mm^3 før administrering av Mylotarg, for å redusere risikoen for TLS (se pkt. 4.2).

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på TLS og behandles i samsvar med standard klinisk praksis. Egnede tiltak må iverksettes for å forebygge utvikling av tumorlyserelatert hyperurikemi, for eksempel hydrering, administrering av antihyperurikemiske (f.eks. allopurinol) eller andre legemidler til behandling av hyperurikemi (f.eks. rasburikase).

AML med ugunstig cytogenetikk

Effekten av Mylotarg er vist hos AML-pasienter med gunstig eller intermediær cytogenetisk risikoprofil, med en usikkerhet vedrørende graden av effekt hos pasienter med ugunstig cytogenetikk (se pkt. 5.1).
Når resultatene fra cytogenetisk testing er tilgjengelige for nydiagnostiserte pasienter med *de novo* AML som behandles med Mylotarg i kombinasjon med daunorubicin og cytarabin, bør potensielle fordeler ved fortsatt behandling med Mylotarg veies opp mot risikoen for den enkelte pasienten (se pkt. 5.1).

Prevensjon

Fertile kvinner, eller partnere til fertile kvinner, skal rådes til å bruke 2 effektive prevensjonsmidler under behandling med Mylotarg og i minst 7 måneder (kvinner) eller 4 måneder (menn) etter siste dose (se pkt. 4.6).

Hjelpestoff

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet kan klargjøres videre for administrering med oppløsninger som inneholder natrium (se pkt. 4.2 og 6.6), og dette skal tas i betraktning for den totale natriummengden fra alle kilder som vil bli administrert til pasienten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med Mylotarg. Se pkt. 5.2 for tilgjengelige data fra *in vitro*-studier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/ bruk av prevensjonsmidler hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide under behandling med Mylotarg.

Kvinner som kan bli gravide, eller partnere til kvinner som kan bli gravide, skal rådes til å bruke 2 effektive prevensjonsmidler under behandling med Mylotarg og i minst 7 måneder (kvinner) eller 4 måneder (menn) etter siste dose.

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av gemtuzumabozogamicin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Mylotarg skal ikke brukes under graviditet med mindre potensiell nytte for moren oppveier potensiell risiko for fosteret. Gravide kvinner, pasienter som blir gravide mens de får gemtuzumabozogamicin, eller behandlede menn med en gravid partner må informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det foreligger ingen informasjon om utskillelse av gemtuzumabozogamicin eller dets metabolitter i morsmelk, effekter på barn som ammes eller påvirkning på melkeproduksjonen. På grunn av risiko for bivirkninger hos barnet skal kvinner avstå fra å amme mens de behandles med Mylotarg, og i minst 1 måned etter siste dose (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Det foreligger ingen informasjon om fertilitet hos pasienter. Basert på prekliniske funn kan fertilitet hos menn og kvinner være nedsatt ved behandling med gemtuzumabozogamicin (se pkt. 5.3). Både menn og kvinner må søke råd om fertilitetsbevarende tiltak før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mylotarg har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal informeres om at de kan oppleve fatigue, svimmelhet og hodepine under behandling med Mylotarg (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor at man er forsiktig ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den totale sikkerhetsprofilen til Mylotarg er basert på data fra pasienter med akutt myelogen leukemi fra kombinasjonsbehandlingsstudien ALFA-0701, monoterapistudier og erfaring etter markedsføring. I kombinasjonsbehandlingsstudien besto sikkerhetsdata av utvalgte behandlingskrevende bivirkninger (TEAEs) ansett som svært viktige for å forstå Mylotargs sikkerhetsprofil. Disse omfattet blødninger av alle alvorlighetsgrader, VOD av alle alvorlighetsgrader samt alvorlige infeksjoner. Alle disse TEAEs ble fastslått å være bivirkninger av legemidler. På grunn av denne begrensede datainnsamlingen er laboratoriedata fra kombinasjonsbehandlingsstudien inkludert i tabell 5. Informasjon om bivirkninger fra monoterapistudier med de ikke-fraksjonerte regimene (studiene 201/202/203) og erfaring etter markedsføring er angitt i tabell 6, og monoterapistudien B1761031 med fraksjonert regime er angitt i avsnittet nedenfor for å gi en full beskrivelse av bivirkninger.

I kombinasjonsbehandlingsstudien ALFA-0701 var klinisk relevante alvorlige bivirkninger levertoksisitet, inkludert VOD/SOS (3,8 %), blødning (9,9 %), alvorlig infeksjon (41,2 %) og tumorlysesyndrom (1,5 %). I monoterapistudier (studiene 201/202/203) omfattet klinisk relevante alvorlige bivirkninger også infusjonsrelaterte reaksjoner (2,5 %), trombocytopeni (21,7 %) og nøytropeni (34,3 %). I monoterapistudien B1761031 omfattet klinisk relevante alvorlige bivirkninger infeksjon (30,0 %), febril nøytropeni (22,0 %), feber (6,0 %), blødning (4,0 %), trombocytopeni (4,0 %), anemi (2,0 %) og takykardi (2,0 %).

De vanligste bivirkningene (> 30 %) i kombinasjonsbehandlingsstudien var blødning og infeksjon. I monoterapistudiene (studiene 201/202/203) var de vanligste bivirkningene (> 30 %) feber, kvalme, infeksjon, frysninger, blødning, oppkast, trombocytopeni, fatigue, hodepine, stomatitt, diaré,

magesmerter og nøytropeni. I monoterapistudien B1761031 omfattet de vanligste bivirkningene (> 30 %) infeksjon (50,0 %), febril nøytropeni (40,0 %) og blødning (32,0 %).

De hyppigst forekommende bivirkningene (≥ 1 %) som førte til permanent seponering i kombinasjonsbehandlingsstudien var trombocytopeni, VOD, blødning og infeksjon. De hyppigst forekommende bivirkningene (≥ 1 %) som førte til permanent seponering i monoterapistudier (studiene 201/202/203) var infeksjon, blødning, multiorgansvikt og VOD. Bivirkningene som førte til permanent seponering i monoterapistudien B1761031, var infeksjon og feber.

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er angitt i tabellen nedenfor er presentert etter organklassesystem og frekvenskategorier, definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5. Utvalgte[**] bivirkninger hos pasienter som fikk Mylotarg i kombinasjonsbehandlingsstudien (ALFA-0701)

Organklassesystem *Frekvens* Foretrukket term	Mylotarg + daunorubicin + cytarabin (N = 131)		daunorubicin + cytarabin (N = 137)	
	Alle grader %	Grad 3/4 %	Alle grader %	Grad 3/4 %
Infeksiøse og parasittære sykdommer				
Svært vanlige				
Infeksjon[*a]	77,9	76,3	77,4	74,4
Karsykdommer				
Svært vanlige				
Blødning[*b]	90,1	20,6	78,1	8,8
Sykdommer i lever og galleveier				
Vanlige				
Venookklusiv leversykdom[*c]	4,6	2,3	1,5	1,5
Undersøkelser * **				
Vanlige				
Redusert hemoglobin	100	86,2	100	89,7
Redusert antall blodplater	100	100	100	100
Redusert antall hvite blodceller	100	100	99,3	99,3
Redusert antall lymfocytter (absolutte)	98,5	90,7	97,8	89,6
Redusert antall nøytrofile	97,7	96,1	98,5	97,0
Hyperglykemi	92,0	19,2	91,1	17,8
Økt aspartataminotransferase (ASAT)	89,2	14,0	73,9	9,0
Økt protrombintid	84,8	3,3	89,1	0
Forlenget aktivert partiell tromboplastintid	80,0	6,4	57,5	5,5
Økt alkalisk fosfatase	79,7	13,3	68,9	5,3
Økt alaninaminotransferase (ALAT)	78,3	10,9	81,3	15,7
Økt bilirubin i blodet	51,6	7,1	50,8	3,8
Hyperurikemi	32,5	2,6	28,5	0

Forkortelse: N = antall pasienter; PT = foretrukket term

[*]Inkludert dødelig utfall.

[**] Bare utvalgte sikkerhetsdata ble innhentet i denne studien med nydiagnostisert AML.

[***] Frekvens er basert på laboratorieverdier (iht. NCI CTCAE v4.03).

[a.] Infeksjon inkluderer sepsis og bakteriemi (53,4 %), soppinfeksjon (15,3 %), nedre luftveisinfeksjon (5,3 %), bakteriell infeksjon (9,2 %), gastrointestinal infeksjon (8,4 %), hudinfeksjon (2,3 %) og andre infeksjoner (28,4 %).

[b.] Blødning inkluderer blødning i sentralnervesystemet (3,1 %), øvre gastrointestinal blødning (33,6 %), nedre gastrointestinal blødning (17,6 %), subkutan blødning (60,3 %), annen blødning (64,9 %) og epistakse (62,6 %).

[c.] Venookklusiv leversykdom inkluderer følgende rapporterte foretrukne termer: Venookklusiv sykdom og Venookklusiv leversykdom[*].

Tabell 6. Bivirkninger hos pasienter som fikk Mylotarg i monoterapi[***]-studier og etter markedsføring

Organklassesystem ***Frekvens*** **Foretrukket term**	**Alle grader** **%**	**Grad 3/4** **%**
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Svært vanlige		
Infeksjon[*a]	68,2	32,8
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Svært vanlige		
Febril nøytropeni	19,1	11,6
Trombocytopeni[b]	48,4	48,0
Nøytropeni[c]	30,3	29,2
Anemi[d]	27,1	24,2
Leukopeni[e]	26,7	26,7
Vanlige		
Pancytopeni[f]	5,0	4,3
Lymfopeni[g]	3,6	3,2
Forstyrrelser i immunsystemet		
Vanlige		
Infusjonsrelatert reaksjon[h]	7,6	3,6
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige		
Hyperglykemi[i]	11,2	6,9
Redusert matlyst	27,1	6,1
Vanlige		
Tumorlysesyndrom[**]	2,5	1,8
Nevrologiske sykdommer		
Svært vanlige		
Hodepine	38,3	12,3
Hjertesykdommer		
Svært vanlige		
Takykardi[j]	13,0	4,3
Karsykdommer		
Svært vanlige		
Blødning[*k]	67,1	23,8
Hypotensjon[l]	20,2	14,8
Hypertensjon[m]	17,3	10,5
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Svært vanlige		
Dyspné[n]	27,4	12,6
Ikke kjent		
Interstitiell pneumoni[*]		
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlige		
Oppkast	60,6	33,6
Diaré	33,9	14,8
Magesmerter[o]	33,2	7,2
Kvalme	71,1	39,3
Stomatitt[p]	36,1	12,3
Forstoppelse	25,3	5,0
Vanlige		
Ascites	2,9	0,4
Dyspepsi	8,7	1,1
Øsofagitt	1,8	0,7
Ikke kjent		
Nøytropenisk kolitt[*]		

Organklassesystem *Frekvens* Foretrukket term	Alle grader %	Grad 3/4 %
Sykdommer i lever og galleveier		
Svært vanlige		
Økte transaminaser[q]	24,5	18,8
Hyperbilirubinemi[r]	13,0	10,5
Vanlige		
Venookklusiv leversykdom[*s]	2,9	1,1
Hepatomegali	2,5	0,7
Gulsott	2,2	1,1
Unormal leverfunksjon[t]	2,5	1,4
Økt gammaglutamyltransferase	1,8	0,7
Mindre vanlige		
Leversvikt[*#]	0,4	0,4
Budd-Chiari-syndrom[#]	0,4	0,4
Hud- og underhudssykdommer		
Svært vanlige		
Utslett[u]	19,9	5,8
Vanlige		
Erytem[v]	9,4	2,2
Kløe	5,4	0,4
Sykdommer i nyre og urinveier		
Ikke kjent		
Hemoragisk cystitt[*]		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige		
Feber[w]	82,7	52,3
Ødem[x]	21,3	3,2
Fatigue[y]	41,2	11,2
Frysninger	67,9	17,3
Vanlige		
Multiorgansvikt[*]	2,2	0,7
Undersøkelser		
Svært vanlige		
Økt laktatdehydrogenase i blod	16,6	7,2
Vanlige		
Økt alkalisk fosfatase i blod	8,7	6,1

[*]Inkludert dødelig utfall.

[**]Inkludert dødelige bivirkninger etter markedsføring.

[***]Mylotarg i behandling av tilbakefall av AML (9 mg/m^2) (studiene 201/202/203).

[#]Enkelttilfeller.

Forkortelse: PT = foretrukket term.

a. Infeksjon inkluderer sepsis og bakteriemi (25,6 %), soppinfeksjon (10,5 %), nedre luftveisinfeksjon (13,0 %), øvre luftveisinfeksjon (4,3 %), bakteriell infeksjon (3,6 %), virusinfeksjon (24,2 %), gastrointestinal infeksjon (3,3 %), hudinfeksjon (7,9 %) og andre infeksjoner (19,5 %). Etter markedsføring (frekvenskategori ikke kjent) ble det også rapportert om soppinduserte infeksjoner i lungene, inkludert pulmonal mykose og lungebetennelse med Pneumocystis jirovecii[*]; samt bakterielle infeksjoner, inkludert Stenotrophomonas-infeksjon.

b. Trombocytopeni omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Redusert antall blodplater og trombocytopeni[*].

c. Nøytropeni omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Nøytropeni, granulocytopeni og redusert nøytrofiltall.

d. Anemi omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Anemi og redusert hemoglobin.

e. Leukopeni omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Leukopeni og redusert antall hvite blodceller.

f. Pancytopeni omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Pancytopeni og beinmargssvikt.

g. Lymfopeni omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Lymfopeni og redusert antall lymfocytter.

h. Infusjonsrelatert reaksjon omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Infusjonsrelatert reaksjon, urtikaria, overfølsomhet, bronkospasme, overfølsomhet overfor legemidler og urtikaria på injeksjonsstedet[#].

i. Hyperglykemi omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Hyperglykemi og økt blodsukker[#].

j. Takykardi omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Takykardi, sinustakykardi, økt hjerterytme[#] og supraventrikulær takykardi[#].

k. Blødninger omfatter blødning i sentralnervesystemet (5,1 %), øvre gastrointestinal blødning (21,3 %), nedre gastrointestinal blødning (15,2 %), subkutan blødning (28,5 %), annen blødning (32,9 %) og epistakse (28,5 %).

l. Hypotensjon omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Hypotensjon og redusert blodtrykk.

m. Hypertensjon omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Hypertensjon og økt blodtrykk.

n. Dyspné omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Dyspné og anstrengelsesdyspné.

o. Magesmerter omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Magesmerter, smerter i nedre mageregion, smerter i øvre mageregion, ubehag i magen og ømhet i magen.
p. Stomatitt omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Slimhinnebetennelse, smerter i orofarynx, stomatitt, munnsår, smerter i munnen, blemmer i munnens slimhinner, aftøs stomatitt, sårdannelse på tungen, smerter i tungen, erytem i orale slimhinner, glossitt[#] og blemmer i orofarynx[#].
q. Økte transaminaser omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Økte transaminaser, hepatocellulær skade, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase og økt leverenzym.
r. Hyperbilirubinemi omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Økt bilirubin i blod og hyperbilirubinemi.
s. Venookklusiv leversykdom inkluderer følgende rapporterte foretrukne termer: Venookklusiv sykdom og venookklusiv leversykdom[*#].
t. Unormal leverfunksjon omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Unormale leverfunksjonsprøver og unormal leverfunksjon.
u. Utslett omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Utslett, dermatitt[#], allergisk dermatitt[#], bulløs dermatitt, kontaktdermatitt, eksfoliativ dermatitt[#], legemiddelerupsjon, allergisk pruritus[#] og erytematøst utslett[#], makulært utslett[#], makulopapulært utslett, papulært utslett, kløende utslett, vesikulært utslett[#].
v. Erytem omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Erytem på katetersted, erytem og erytem på infusjonssted[#].
w. Feber omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Feber, økt kroppstemperatur og hypertermi.
x. Ødem omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Ødem, ansiktsødem, perifert ødem, hevelser i ansikt, generalisert ødem og periorbitalt ødem.
y. Fatigue omfatter følgende rapporterte foretrukne termer: Fatigue, asteni, letargi og sykdomsfølelse .

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Levertoksisitet, inkludert hepatisk VOD/SOS

I kombinasjonsbehandlingsstudien ble VOD og avvik i laboratorieprøver for lever innhentet. Ytterligere karakterisering av bivirkninger ved levertoksisitet kommer fra monoterapistudiene.

I kombinasjonsbehandlingsstudien (N = 131) ble VOD rapportert hos 6 (4,6 %) pasienter under eller etter behandlingen, og 2 (1,5 %) av disse reaksjonene var dødelige (se tabell 5). Fem (3,8 %) av disse VOD-reaksjonene oppsto innen 28 dager etter en dose gemtuzumabozogamicin. Én VOD-hendelse oppsto mer enn 28 dager etter siste dose av gemtuzumabozogamicin, denne hendelsen oppsto noen dager etter oppstart med et HSCT-behandlingsregime. Median tid fra siste gemtuzumabozogamicin-dose til VOD startet var 9 dager (ratio: 2–298 dager). VOD ble også rapportert hos 2 pasienter som fikk Mylotarg som en oppfølgingsbehandling etter tilbakefall av AML etter kjemoterapibehandling i kontrollarmen i kombinasjonsbehandlingsstudien. Begge disse pasientene fikk VOD mer enn 28 dager etter den siste dosen av gemtuzumabozogamicin. Én av disse pasientene fikk VOD 25 dager etter påfølgende HSCT.

I monoterapistudien B1761031 ble det ikke rapportert noen VOD-hendelser for noen pasienter. 1 (2,0 %) pasient hadde imidlertid et dødelig kapillærlekkasjesyndrom med symptomer som samsvarte med VOD (ascites og hyperbilirubinemi). Tilfeller av levertoksisitet grad 3 omfattet økning i gamma-glutamyltransferase (4,0 %), økning i alaninaminotransferase (2,0 %), økning i aspartataminotransferase (2,0 %), hypoalbuminemi (2,0 %) og økning i transaminaser (2,0 %). Ingen pasienter hadde levertoksisitet grad 4 eller grad 5.

Basert på en analyse av potensielle risikofaktorer hos voksne pasienter som fikk ikke-fraksjonert Mylotarg som monoterapi, hadde pasienter som fikk HSCT før gemtuzumabozogamicin-eksponering 2,6 ganger større sannsynlighet (95 % konfidensintervall [KI]: 1,448; 4,769) for å utvikle VOD sammenlignet med pasienter uten HSCT før behandling med gemtuzumabozogamicin. Pasienter som hadde fått HSCT etter behandling med gemtuzumabozogamicin hadde 2,9 ganger større sannsynlighet (95 % KI: 1,502; 5,636) for å utvikle VOD sammenlignet med pasienter uten HSCT etter behandling med gemtuzumabozogamicin. Pasienter som hadde moderat/alvorlig nedsatt leverfunksjon ved baseline hadde 8,7 ganger større sannsynlighet (95 % KI: 1,879; 39,862) for å utvikle VOD sammenlignet med pasienter uten moderat/alvorlig nedsatt leverfunksjon ved baseline.

Pasienter skal overvåkes for levertoksisitet, slik det er anbefalt i pkt. 4.4. Behandling av tegn eller symptomer på levertoksisitet kan kreve doseavbrudd eller seponering av Mylotarg (se pkt. 4.2).

Myelosuppresjon

I kombinasjonsbehandlingsstudien hvor pasienter med tidligere ubehandlet *de novo* AML ble behandlet med fraksjonert dosering av gemtuzumabozogamicin i kombinasjon med kjemoterapi, ble det observert grad 3/4 reduksjoner i leukocytter, nøytrofile og blodplater hos hhv. 131 (100 %), 124 (96,1 %) og 131 (100 %) pasienter.

Under induksjonsfasen hadde 109 (83,2 %) og 99 (75,6 %) pasienter en blodplaterestitusjon til hhv. 50 000/mm^3 og 100 000/mm^3. Median tid til blodplaterestitusjon på 50 000/mm^3 og 100 000/mm^3 var hhv. 34 og 35 dager. Under konsolideringsfase 1 hadde 92 (94,8 %) og 71 (73,2 %) pasienter en blodplaterestitusjon til hhv. 50 000/mm^3 og 100 000/mm^3. Median tid til blodplaterestitusjon til 50 000/mm^3 og 100 000/mm^3 var hhv. 32 og 35 dager. Under konsolideringsfase 2 hadde 80 (97,6 %) og 70 (85,4 %) pasienter en blodplaterestitusjon til hhv. 50 000/mm^3 og 100 000/mm^3. Median tid til blodplaterestitusjon til 50 000/mm^3 og 100 000/mm^3 var hhv. 36,5 og 43 dager.

Trombocytopeni med antall blodplater på < 50 000/mm^3 som vedvarte 45 dager etter behandlingsstart for responderende pasienter (CR og ufullstendig blodplaterestitusjon [CRp]) oppsto hos 22 (20,4 %) pasienter. Antall pasienter med vedvarende trombocytopeni var tilsvarende gjennom behandlingskurene (8 [7,4 %] pasienter i induksjonsfasen og 8 [8,5 %] pasienter i konsolideringsfase 1 og 10 [13,2 %] pasienter i konsolideringsfase 2).

Under induksjonsfasen hadde 121 (92,4 %) og 118 (90,1 %) pasienter en dokumentert restitusjon av nøytrofile til ANC på hhv. 500/mm^3 og 1 000/mm^3. Median tid til restitusjon av nøytrofile til ANC på 500/mm^3 og 1 000/mm^3 var 25 dager. I konsolideringsfase 1 av behandlingen hadde 94 (96,9 %) pasienter restitusjon av nøytrofile til et antall på 500/mm^3, og 91 (94 %) pasienter restitusjon til 1 000/mm^3. Median tid til restitusjon av nøytrofile til ANC på 500/mm^3 og 1 000/mm^3 var hhv. 21 og 25 dager. I konsolideringsfase 2 av behandlingen hadde 80 (97,6 %) pasienter restitusjon av nøytrofile til 500/mm^3, og 79 (96,3 %) pasienter fikk restitusjon til 1 000/mm^3. Median tid til restitusjon av nøytrofile til ANC på 500/mm^3 og 1 000/mm^3 var hhv. 22 og 27 dager.

I kombinasjonsbehandlingsstudien hvor pasienter med *de novo* AML ble behandlet med fraksjonert dosering av gemtuzumabozogamicin i kombinasjon med kjemoterapi (N = 131) fikk 102 (77,9 %) alvorlige (grad ≥ 3) infeksjoner (alle årsaker). Behandlingsrelatert død på grunn av septisk sjokk ble rapportert hos 1 (0,8 %) pasient. Dødelige alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 2 (1,53 %) pasienter i Mylotarg-armen og 4 (2,92 %) pasienter i kontrollarmen.

I kombinasjonsbehandlingsstudien (N = 131) ble alle blødningsreaksjoner av alle grader og grad 3/4 rapportert hos hhv. 118 (90,1 %) og 27 (20,6 %) pasienter. Blødningsreaksjonene av grad 3 som forekom oftest var hematemese (3,1 %), hemoptyse (3,1 %) og hematuri (2,3 %). Blødningsreaksjoner av grad 4 ble rapportert hos 4 (3,1 %) pasienter (gastrointestinal blødning, blødning og pulmonal alveolær blødning [2 pasienter]). Dødelige blødningsreaksjoner ble rapportert hos 3 (2,3 %) pasienter (cerebralt hematom, intrakranielt hematom og subduralt hematom).

I monoterapistudien B1761031 (N = 50) ble det rapportert infeksjoner av grad 3/4 hos 10 (20 %) pasienter. De vanligste (≥ 5,0 %) rapporterte infeksjonene av grad 3/4 var sepsis og lungebetennelse hos 3 (6,0 %) pasienter hver. Seks (6) (12,0 %) pasienter hadde infeksjon av grad 5 (sepsis hos 4 [8,0 %], atypisk lungebetennelse og covid-19-lungebetennelse hos 1 [2,0 %] pasient hver). Blødningsreaksjoner av alle grader ble rapportert hos 16 (32,0 %) pasienter. Blødningsreaksjoner av grad 3/4 forekom hos 2 (4,0 %) pasienter (gastrisk blødning av grad 3 og traumatisk intrakranial blødning av grad 4 hos 1 pasient hver). Ingen dødelige blødningsreaksjoner ble rapportert.

Ved håndtering av pasienter med alvorlig infeksjon, blødning eller andre konsekvenser av myelosuppresjon, inkludert alvorlig nøytropeni eller vedvarende trombocytopeni, kan det være nødvendig med doseutsettelse eller permanent seponering av Mylotarg (se pkt. 4.2 og 4.4).

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det risiko for immunogenisitet.

Anti-legemiddel-antistoff (ADA) mot Mylotarg ble evaluert ved bruk av metoden elektrokjemiluminescens (ECL). For pasienter der ADA-prøvene ble funnet positive ved testing, ble det utviklet en cellebasert analyse for å måle nøytraliserende antistoffer (NAb) mot Mylotarg.

I monoterapistudien B1761031 hos 50 behandlede voksne pasienter med tilbakevendende eller refraktær CD33-positiv AML var insidensen av ADA og NAb hhv. 12,0 % (6/50) og 2,0 % (1/50). Tilstedeværelsen av ADA hadde ingen statistisk signifikante eller klinisk relevante effekter på PK av totalt hP67.6-antistoff eller konjugert kalikeamicin. Ingen av pasientene opplevde anafylaksi, overfølsomhet eller andre kliniske følgesykdommer relatert til ADA. Det var ingen bevis for at tilstedeværelsen av ADA hadde en direkte tilknytning til noen potensielle sikkerhetsrisikoer.

I den dosebestemmende delen av MyeChild 01-studien hos 54 behandlede pediatriske pasienter som var ≥ 12 måneder med nydiagnostisert AML, var insidensen av total ADA på tvers av kohorter 2 % (1/49). Ingen infusjonsrelaterte bivirkninger av spesiell interesse (AESI) ble rapportert for den ADA-positive pasienten.

Påvisningen av ADA-er avhenger i stor grad av sensitiviteten og spesifisiteten til analysen. Forekomsten av antistoffpositivitet i en analyse kan påvirkes av flere faktorer, inkludert analysemetodikk, konsentrasjon av sirkulerende gemtuzumabozogamicin, prøvehåndtering, tidspunkt for prøvetaking, samtidige behandlinger og underliggende sykdom. Av disse grunner kan en sammenligning av forekomsten av antistoffer mot gemtuzumabozogamicin med forekomsten av antistoffer mot andre legemidler være misvisende.

Pediatrisk populasjon

Tidligere ubehandlet AML

Sikkerhet og effekt av Mylotarg hos barn og ungdom med tidligere ubehandlet AML under 15 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

I den fullførte randomiserte, pediatriske fase 3-studien AAML0531 (se pkt. 5.1) av gemtuzumabozogamicin, kombinert med intensiv førstelinjebehandling hos 1063 nydiagnostiserte barn (93,7 % av pasientene < 18 år) og unge voksne (6,3 % av pasientene) med *de novo* AML i alderen 0 til 29 år, var sikkerhetsprofilen liknende den som ble observert i andre studier av gemtuzumabozogamicin kombinert med intensiv kjemoterapi hos voksne pasienter med *de novo* AML. Den optimale dosen av gemtuzumabozogamicin for barn kunne imidlertid ikke fastslås, fordi en større andel av pasientene i gemtuzumabozogamicin-armen opplevde forlenget tid til restitusjon av nøytrofile (> 59 dager) sammenlignet med komparatorarmen (21,0 % mot 11,5 %) i den andre intensiveringsperioden etter den andre dosen av gemtuzumabozogamicin i studien AAML0531, og flere pasienter døde under remisjon (5,5 % mot 2,8 %).

I den dosebestemmende delen av den pediatriske studien MyeChild 01 (se pkt. 5.1) av gemtuzumabozogamicin kombinert med induksjonsbehandling (cytarabin pluss enten mitoksantron eller liposomalt daunorubicin) hos 54 barn som var ≥ 12 måneder og hadde nydiagnostisert AML, var sikkerhetsprofilen lik den som ble observert i de andre studiene av gemtuzumabozogamicin kombinert med intensiv kjemoterapi hos voksne og pediatriske pasienter med *de novo* AML. Infeksjonsraten for alle grader var 57,4 %. De hyppigst rapporterte bivirkningene ≥ grad 3 for alle kohorter var febril nøytropeni (92,6 %), trombocytopeni (90,7 %), nøytropeni (87,0 %) og anemi (83,3 %). De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene for alle kohortene var febril nøytropeni (29,6 %) og infeksjon (14,8 %). Alvorlig febril nøytropeni forekom hos 13,3 %, 15,0 % og 57,9 % av pasientene i henholdsvis kohort 1, 2 og 3. Innen dag 45 etter kur 1 eller 2 hadde 27,8 % av pasientene ikke

oppnådd et nøytrofiltall på 1 000/mm^3, og 11,1 % av pasientene hadde ikke oppnådd et transfusjonsuavhengig blodplatetall på 80 000/mm^3 på grunn av dokumentert beinmargsaplasi/hypoplasi. VOD oppsto i perioden etter transplantasjonen hos 13 % av pasientene. Dødelig VOD ble observert hos 1,9 % av pasientene.

Tilbakevendende eller refraktær AML

Sikkerhet og effekt av Mylotarg hos pediatriske pasienter med tilbakevendende eller refraktær AML har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.1 og 4.2).

Sikkerhetsresultater observert ved systematisk gjennomgang av faglitteratur fra studier som evaluerer Mylotarg hos pediatriske pasienter (se pkt. 5.1), vises i tabell 7.

Tabell 7. Sikkerhetsresultater fra en systematisk gjennomgang av faglitteratur for pediatriske pasienter med tilbakevendende eller refraktær AML som har fått Mylotarg

	Monoterapi						**Kombinasjonsterapi[a]**					
	Fraksjonert[b] Mylotarg			**Ikke-fraksjonert[b] Mylotarg**			**Fraksjonert[b] Mylotarg**			**Ikke-fraksjonert[b] Mylotarg**		
	Antall studier	N per studie (intervall)	Rate[c] (%)	Antall studier	N per studie (intervall)	Rate (%)	Antall studier	N per studie (intervall)	Rate (%)	Antall studier	N per studie (intervall)	Rate (%)
VOD	1	6	0	10	5, 30	6,8	2	3, 17	0	5	5, 84	4,4
VOD etter HSCT	Ikke rapportert			5	4, 14	19,1	2	3, 8	0	2	12, 28	14,7
Død[d]	1	6	0	4	6, 29	10,8	Ikke rapportert			3	5, 45	6,5
Infeksjon	5 studier; N per studie (intervall) 12–30; 28,4 %						4 studier; N per studie (intervall) 12–84; 42,2 %					
Myelosuppresjon[e]	Nesten alle pasientene (> 90 %) i alle studiene rapporterte myelosuppresjon.											

a: Når Mylotarg ble gitt i kombinasjon, var cytarabin en del av kombinasjonsstudien i 8 av de 9 studiene.
b: Fraksjonert dosering refererer til en Mylotarg-dose på 3 mg/m^2 på dagene 1, 4, 7. Ikke-fraksjonert dosering refererer til Mylotarg (total dose i området 1,8 mg/m^2 – 9 mg/m^2) 2 ganger i en syklus med minst 14 dager mellom hver.
c: Rater på tvers av studier er estimert ved hjelp av invers variansvekting med enhetsfaste effekter. Proporsjonene er omformet med Freeman-Tukey dobbel arcsinus-transformasjon før studiene ble kombinert, og den estimerte kombinerte raten ble inversert med den harmoniske medianen til størrelsen på utvalget i studien.
d: Innen 30 dager etter siste dose av Mylotarg.
e: Der den er analysert, varierte gjennomsnittlig tilfriskningsrate (definert som 20 x 10^9/l eller 50 x 10^9/l for blodplater og 0,5 x 10^9/l for nøytrofile) i området 42–48 dager for blodplater og 30–37 dager for nøytrofile.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdose med Mylotarg er rapportert ved klinisk bruk. Enkeltdoser på mer enn 9 mg/m^2 hos voksne ble ikke undersøkt. Behandling av Mylotarg-overdose skal bestå av generelle støttende tiltak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, andre monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FX02

Virkningsmekanisme

Gemtuzumabozogamicin er et CD33-rettet ADC. Gemtuzumab er et antistoff av humanisert immunglobulin klasse G, undertype 4 (IgG4) som spesifikt gjenkjenner humant CD33. Antistoffdelen binder seg spesifikt til CD33-antigenet, et sialinsyreavhengig adhesjonsprotein som finnes på overflaten av myelogene leukemiske blastceller og umodne normale celler av myelomonocyttlinjen, men ikke på normale hematopoietiske stamceller. Det lille molekylet N-acetyl-gamma-kalikeamicin er et cytotoksisk semisyntetisk naturprodukt. N-acetyl-gamma-kalikeamicin er kovalent bundet til antistoffet via en AcBut (4-(4-acetylfenoksy)-butansyre)-kobling. Prekliniske data antyder at antitumoraktiviteten til gemtuzumabozogamicin skyldes bindingen av ADC til CD33-uttrykkende kreftceller, etterfulgt av internalisering av ADC-CD33-komplekset samt intracellulær frigjøring av N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid via hydrolytisk spalting av koblingen. Aktivering av N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid induserer brudd i dobbelttrådet DNA, som deretter induserer cellesyklusarrest og apoptotisk celledød.

Metning av en høy andel av CD33-antigenseter antas å være nødvendig for maksimal levering av kalikeamicin til leukemiske blastceller. Flere monoterapistudier med Mylotarg i pasienter med tilbakevendende og refraktær AML har målt metning av CD33 etter Mylotarg-dosen. I alle studiene ble nær maksimal perifer CD33-metning observert etter at Mylotarg-dosen var gitt, ved alle dosenivåer fra 2 mg/m² og over, noe som tyder på at en lav dose gemtuzumabozogamicin er nok til å binde alle tilgjengelige CD33-seter.

Klinisk effekt og sikkerhet

ALFA-0701-studien med tidligere ubehandlede pasienter med de novo AML

Effekt og sikkerhet av Mylotarg ble evaluert i en randomisert, åpen, fase 3 multisenterstudie som sammenlignet tillegg av Mylotarg til et standard induksjonsregime med kjemoterapi bestående av daunorubicin og cytarabin (DA), mot kun DA. Kvalifiserte pasienter var mellom 50 og 70 år med tidligere ubehandlet *de novo* AML (studien ALFA-0701). Pasienter med akutt promyelocytisk leukemi (APL, AML3) og pasienter med AML med opphav i myelodysplastisk syndrom (MDS) eller sekundær AML ble ekskludert fra studien.

Det primære endepunktet var hendelsesfri overlevelse (EFS). De sekundære endepunktene omfattet andel med CR- og CRp, overlevelse uten tilbakefall (RFS), total overlevelse (OS) og sikkerhet for kombinasjonen DA med eller uten Mylotarg.

Totalt ble 271 pasienter randomisert i denne studien, med 135 pasienter til induksjonsbehandling av 3 + 7 DA pluss fraksjonert 3 mg/m^2 × 3 doser Mylotarg og 136 til 3 + 7 DA alene (se pkt. 4.2). En andre kur med induksjonsbehandling med DA, men uten Mylotarg, uavhengig av randomiseringsarm, var tillatt. Pasienter i begge armene som ikke fikk den andre kuren med induksjonsbehandling, og som ikke oppnådde CR etter induksjon, kunne få redningsbehandling bestående av idarubicin, AraC og granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF).

Pasienter med CR eller CRp fikk konsolideringsbehandling med 2 behandlingskurer, bestående av DNR og AraC med eller uten Mylotarg i henhold til opprinnelig randomisering. Pasienter som oppnådde remisjon var også kvalifisert for allogen transplantasjon. Et intervall på minst 2 måneder mellom siste Mylotarg-dose og transplantasjonen ble anbefalt.

Totalt sett hadde pasientene en median alder på 62 år (fra 50 til 70 år), og de fleste pasientene (87,8 %) hadde en ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) på 0 til 1 ved baseline. Baselinekarakteristika var tilsvarende mellom behandlingsarmene med unntak av kjønn, da en høyere prosentandel menn var inkludert i Mylotarg-armen (54,8 %) enn i armen med kun DA (44,1 %). Totalt sett hadde 59,0 % og 65,3 % av pasientene dokumentert gunstig/intermediær sykdomsrisiko basert på risikoklassifiseringer fra hhv. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) og European

LeukaemiaNet (ELN) 2010 versjonen. CD33-ekspresjon på AML-blaster ved flowcytometri harmonisert med lokale laboratorieresultater ble fastslått for totalt 194/271 (71,6 %) pasienter. Få pasienter (13,7 %) hadde lav CD33-ekspresjon (mindre enn 30 % av blastene).

Studien oppnådde hovedmålet ved å demonstrere at tillegg av Mylotarg i fraksjonert dosering (3 mg/m^2 × 3 doser) til standard induksjonskjemoterapi for pasienter med tidligere ubehandlet *de novo* AML førte til en forbedring i EFS som var statistisk og klinisk signifikant. Median EFS var 17,3 måneder (95 % KI: 13,4; 30,0) i Mylotarg-armen versus 9,5 måneder (95 % KI: 8,1; 12,0) i armen med kun DA; hasard-ratio (HR) 0,562 (95 % KI: 0,415; 0,762); 2-sidig p = 0,0002 ved log-rank-test. Effektdata fra ALFA-0701-studien er oppsummert i tabell 8, og Kaplan-Meier-plot for EFS er angitt i figur 1.

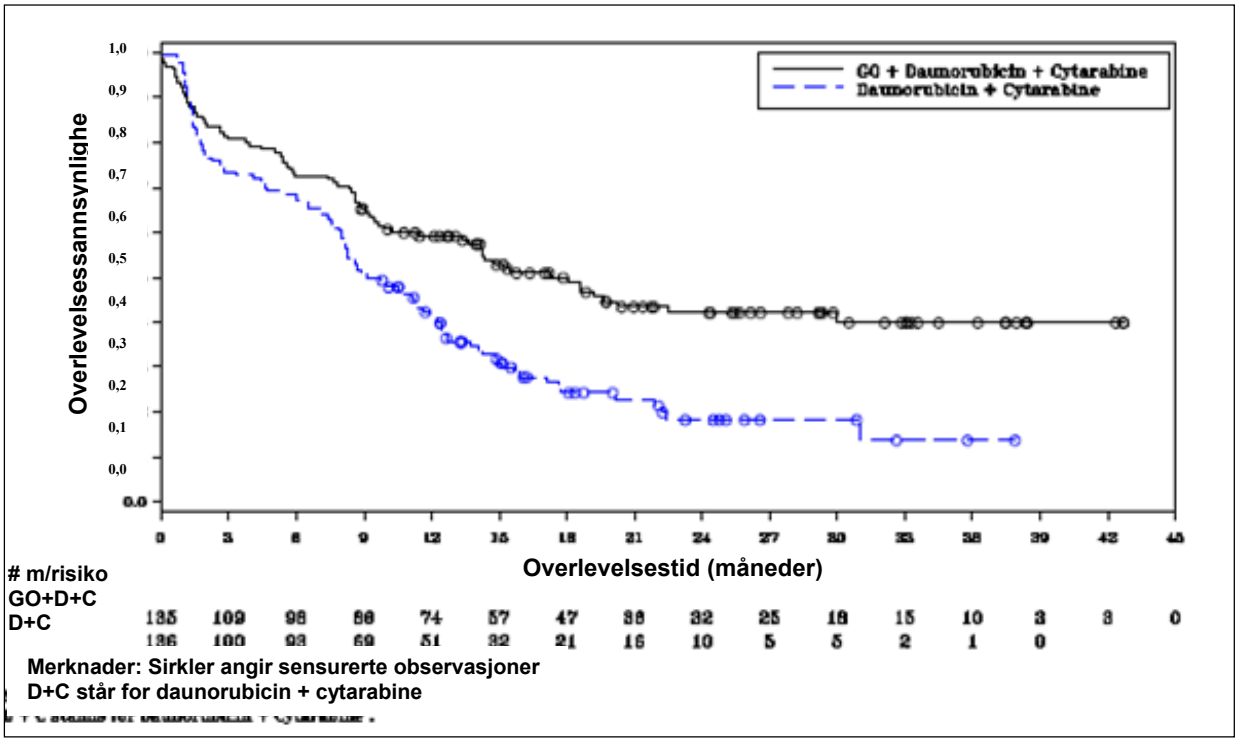
Tabell 8. Effektresultater fra studien ALFA-0701 (mITT-populasjon)

	Mylotarg + daunorubicin + cytarabin	**daunorubicin + cytarabin**
Hendelsesfri overlevelse (fra utprøver)	**N = 135**	**N = 136**
Antall hendelser, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Median EFS i måneder [95 % KI][a.]	17,3 [13,4; 30,0]	9,5 [8,1; 12,0]
2-års EFS-sannsynlighet [95 % KI][b]	42,1 [32,9; 51,0]	18,2 [11,1; 26,7]
3-års EFS-sannsynlighet [95 % KI][b]	39,8 [30,2; 49,3]	13,6 [5,8; 24,8]
Hasard-ratio [95 % KI][c]	0,562 [0,415; 0,762]	
p-verdi[d]	0,0002	
Overlevelse uten tilbakefall (fra utprøver)	**N = 110**	**N = 100**
Antall hendelser, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Median RFS i måneder [95 % KI][a]	28,0 [16,3; NE]	11,4 [10,0; 14,4]
Hasard-ratio [95 % KI][c]	0,526 [0,362; 0,764]	
p-verdi[d]	0,0006	
Total overlevelse	**N = 135**	**N = 136**
Antall dødsfall, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Median OS i måneder [95 % KI][a]	27,5 [21,4; 45,6]	21,8 [15,5; 27,4]
Hasard-ratio [95 % KI][c]	0,807 [0,596; 1,093]	
p-verdi[d]	0,1646	
Responsrate (fra utprøver)	**N = 135**	**N = 136**
Samlet 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
Risikoforskjell [95 % KI][f] p-verdi[g]	7,95 [–3,79; 19,85] 0,1457	

Basert på den primære definisjonen av EFS: hendelsesdatoer (induksjonssvikt, tilbakefall eller død) bestemt av utprøvers vurdering.
mITT-populasjonen inkluderte alle pasienter som ble randomisert, med mindre samtykke ble trukket tilbake før behandlingsstart, og ble analysert i henhold til den første randomiseringsarmen.
Forkortelser: CR = komplett remisjon; CRp = komplett remisjon med ufullstendig hematologisk blodplaterestitusjon; KI = konfidensintervall; EFS = hendelsesfri overlevelse; mITT = modifisert intent-to-treat; n = antall; N = antall; NE = ikke estimerbar; OS = total overlevelse; RFS = overlevelse uten tilbakefall.

a. Median estimert med Kaplan-Meier-metoden; KI basert på Brookmeyer-Crowley-metoden med log-log-transformasjon.
b. Estimert fra Kaplan-Meier-kurve. Sannsynlighet (%) beregnet med produktgrensemetoden; KI beregnet fra log-log-transformasjonen av overlevelsessannsynlighet ved bruk av en normal tilnærming og Greenwood-formelen.
c. Basert på Cox proporsjonal hasard-modell versus daunorubicin + cytarabin.
d. 2-sidig p-verdi fra log-rank-testen.
e. Respons definert som CR + CRp.
f. Samlet responsforskjell; KI basert på Santner- og Snell-metoden.
g. Basert på Fishers eksakte test.

Figur 1. Kaplan-Meier-plot for hendelsesfri overlevelse etter utprøvers vurdering fra studien ALFA-0701 (mITT-populasjon)



Forkortelser: C = cytarabin; D = daunorubicin; GO = gemtuzumabozogamicin; mITT = modifisert intent-to-treat.

Bruk i AML med ugunstig cytogenetisk risikoprofil

I undergruppeanalyser for ALFA-0701 var det slik at tillegg av Mylotarg til standard kombinasjons-kjemoterapi ikke forbedret EFS i undergruppen av pasienter som hadde ugunstig cytogenetisk risikoprofil (HR 1,11, 95 % KI: 0,63, 1,95). EFS og OS analysert ut fra cytogenetisk risikoklassifisering og cytogenetisk/molekylær risikoklassifisering er angitt i tabell 9 og tabell 10 nedenfor.

Tabell 9. Hendelsesfri overlevelse etter utprøvers vurdering basert på risikoklassifisering for AML fra studien ALFA-0701 (mITT-populasjon)

	Mylotarg + daunorubicin + cytarabin	**daunorubicin + cytarabin**
Cytogenetikk (gunstig/intermediær), N	**94**	**95**
Antall hendelser, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Median EFS i måneder [95 % KI][a]	22,5 [15,5; NE]	11,6 [8,3; 13,7]
Hasard-ratio [95 % KI][b]	0,460 [0,313; 0,676]	
p-verdi[c]	<0,0001	
Cytogenetikk (ugunstig), N	**27**	**30**
Antall hendelser, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Median EFS i måneder [95 % KI][a]	4,5 [1,1; 7,4]	2,8 [1,6; 8,7]
Hasard-ratio [95 % KI][b]	1,111 [0,633; 1,949]	
p-verdi[c]	0,7151	

ELN (gunstig/intermediær), N	**86**	**91**
Antall hendelser, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Median EFS i måneder [95 % KI][a]	22,5 [15,5; NE]	12,2 [8,5; 14,3]
Hasard-ratio [95 % KI][b]	0,485 [0,325; 0,724]	
p-verdi[c]	0,0003	
ELN (dårlig/uønsket), N	**37**	**36**
Antall hendelser, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Median EFS i måneder [95 % KI][a]	7,4 [3,7; 14,3]	4,0 [1,7; 8,6]
Hasard-ratio [95 % KI][b]	0,720 [0,430; 1,205]	
p-verdi[c]	0,2091	

ALFA-0701-studien ble ikke designet for prospektiv vurdering av fordelen ved bruk av Mylotarg i undergrupper; analysen er kun til deskriptive formål.
Basert på den primære definisjonen av EFS: hendelsesdatoer (induksjonssvikt, tilbakefall eller død) bestemt av utprøvers vurdering.
mITT-populasjonen inkluderte alle pasienter som ble randomisert, med mindre samtykke ble trukket tilbake før behandlingsstart, og ble analysert i henhold til den første randomiseringsarmen.
Forkortelser: AML = akutt myelogen leukemi; KI = konfidensintervall; EFS = hendelsesfri overlevelse; ELN = European LeukaemiaNet; mITT = modifisert intent-to-treat; n = antall; N = antall; NE = ikke estimerbar.
a. Median estimert med Kaplan-Meier-metoden; KI basert på Brookmeyer-Crowley-metoden med log-log-transformasjon.
b. Basert på Cox proporsjonal hasard-modell versus daunorubicin + cytarabin.
c. 2-sidig p-verdi fra log-rank-testen.

Tabell 10. Total overlevelse basert på risikoklassifisering for AML fra studien ALFA-0701 (mITT-populasjon)

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

ALFA-0701-studien ble ikke designet for prospektiv vurdering av fordelen av bruk av Mylotarg i undergrupper; analysen er kun til deskriptive formål.
mITT-populasjonen inkluderte alle pasienter som ble randomisert, med mindre samtykke ble trukket tilbake før behandlingsstart, og ble analysert i henhold til den første randomiseringsarmen.

Forkortelser: AML = akutt myelogen leukemi; KI = konfidensintervall; ELN = European LeukaemiaNet; mITT = modifisert intent-to-treat; n = antall; N = antall; NE = ikke estimerbar; OS = total overlevelse

a. Median estimert med Kaplan-Meier-metoden; KI basert på Brookmeyer-Crowley-metoden med log-log-transformasjon.
b. Basert på Cox proporsjonal hasard-modell versus daunorubicin + cytarabin.
c. 2-sidig p-verdi fra log-rank-testen.

Pediatrisk populasjon

Tidligere ubehandlet AML

COG AAML0531

I en randomisert studie (COG AAML0531) som evaluerte standard kjemoterapi alene eller kombinert med Mylotarg hos 1063 nydiagnostiserte barn med AML (93,7 % av pasientene var < 18 år) og unge voksne (6,3 % av pasientene) med gjennomsnittlig alder 8,9 år (område: 0–29 år), ble pasienter med *de novo* AML randomisert til å følge enten de 5 standardkurene med kjemoterapi alene eller samme kjemoterapi sammen med 2 doser Mylotarg (3 mg/m^2/dose) administrert én gang i induksjonskur 1 og én gang i intensiveringskur 2. Studien viste at tillegg av Mylotarg til intensiv kjemoterapi forbedret EFS (3 år: 50,6 % versus 44,0 %; HR 0,838; 95 % KI: 0,706; 0,995; p = 0,0431) i *de novo* AML på grunn av redusert risiko for tilbakefall, med en tendens til lengre OS i Mylotarg-armen som ikke var statistisk signifikant (3 år: 72,4 % versus 67,6 %; HR 0,904; 95 % KI: 0,7214; 1,133; p = 0,3799). Det ble imidlertid også observert økt toksisitet (mortalitet grunnet toksisitet etter remisjon) hos pasienter med lavrisiko-AML, noe som ble tilskrevet forlenget nøytropeni, som oppsto etter å ha fått gemtuzumabozogamicin under intensiveringskur 2 (se pkt. 4.2 og 4.8). Totalt døde 29 (5,5 %) av pasientene i Mylotarg-armen og 15 (2,8 %) pasienter i komparatorarmen under remisjon. Den optimale dosen av gemtuzumabozogamicin for pediatriske pasienter ble dermed ikke fastslått (se pkt. 4.2).

MyeChild 01

I den store dosebestemmende delen av den pediatriske studien MyeChild 01 ble det undersøkt hvor mange doser Mylotarg 3 mg/m^2 (opptil maksimalt 3 doser, der hver dose var begrenset til ett 5 mg hetteglass/dose) som trygt kunne kombineres med cytarabin pluss enten mitoksantron eller liposomalt daunorubicin i induksjonsbehandling. De viktigste inklusjonskriteriene var at pasientene var ≥ 12 måneder og < 18 år ved studiestart med diagnosen AML / MDS med høy risiko (> 10 % blaster i beinmargen) / isolert myeloid sarkom uten tidligere behandling. Det var 3 kohorter som varierte etter antall Mylotarg-infusjoner i induksjonsfasen: Kohort 1 (n = 15): Pasientene fikk en enkeltdose Mylotarg (3 mg/m^2) på dag 4 av kur 1 av induksjonskjemoterapi. Kohort 2 (n = 20): Pasientene fikk en enkeltdose Mylotarg (3 mg/m^2) på dag 4 og 7 av kur 1 av induksjonskjemoterapi. Kohort 3 (n = 19): Pasientene fikk en enkeltdose Mylotarg (3 mg/m^2) på dag 4, 7 og 10 av kur 1 av induksjonskjemoterapi. Av de 55 inkluderte pasientene var 30 (54,5 %) fra 2 år til < 12 år, 32 (58,2 %) var gutter, og medianalderen for alle pasientene var 7,0 år (fra 1 til 17 år). Selv om effekt var et sekundært endepunkt, ble beste totale respons (CR + CRi) blant de behandlede pasientene (n = 54) oppnådd hos 49 (90,7 %; 95 % KI: 79,7 %, 96,9 %) pasienter (kohort 1, 80,0 %, kohort 2, 95,0 %, kohort 3, 94,7 %). MRD-negativitet ble rapportert hos 35 (71,4 %) pasienter etter kur 2 (kohort 1; 58,3 %, kohort 2; 78,9 %, kohort 3; 72,2 %). MyeChild 01-studien pågår fortsatt. Den optimale dosen gemtuzumabozogamicin for pediatriske pasienter er ennå ikke fastsatt (se pkt. 4.2).

Tilbakevendende eller refraktær AML

Det ble utført en systematisk gjennomgang av faglitteratur fra studiene for å evaluere Mylotarg hos pediatriske pasienter med tilbakevendende eller refraktær AML, som omfattet 454 pasienter som fikk Mylotarg enten som monoterapi (enkel eller fraksjonert dosering) eller kombinasjonsterapi. Totalt 16 utgitte forskningsartikler, i tillegg til US Expanded Access Study, ble gjennomgått (se pkt. 4.8). Medianen for studieutvalget var 15 pasienter, i et intervall på 5–105 pasienter. Samlet sett varierte laveste og høyeste alder fra 0 år til 22,3 år, med en total median alder på 8,7 år på behandlingstidspunktet.

De fleste studiene var under compassionate use-vilkår (70,6 %). Mylotarg ble gitt som monoterapi i 47,1 % av studiene, som del av kombinasjonsterapi i 23,5 % av studiene og som begge deler i 29,4 % av studiene. Total dosering av Mylotarg varierte fra 1,8 mg/m^2 til 9 mg/m^2. Når Mylotarg ble gitt som kombinasjonsterapi, ble det brukt et cytarabin-basert regime i 8 av de 9 studiene. I 23,5 % av studiene mottok de fleste pasientene fraksjonerte (3 mg/m^2 på dag 1, 4, 7) doser av Mylotarg, mens i 35,3 % av studiene ble det gitt doser høyere enn 3 mg/m^2. Mylotarg ble gitt som induksjonsterapi i de fleste studiene (82,4 %).

Ved monoterapi med Mylotarg var responsraten (CR/CRp/CRi; vektet gjennomsnitt på tvers av studiene) 33,3 % med fraksjonerte doser (1 studie) og 24,3 % med ikke-fraksjonerte doser (9 studier). For kombinasjonsterapi var responsraten 49,0 % med ikke-fraksjonert Mylotarg (3 studier) og 38,8 % med fraksjonert Mylotarg (2 studier).

Sikkerhetsinformasjonen om myelosuppresjon, infeksjoner, total VOD og VOD etter HSCT samt død, som er kjente bivirkninger for Mylotarg (se pkt. 4.8 og tabell 7), stammer fra faglitteraturen.

Begrensningene til denne analysen inkluderer størrelsen på utvalget, heterogeniteten til studiene og mangelen på kontrolldata under disse vilkårene.

Hjerteelektrofysiologi

Effekten av Mylotarg på korrigerte QT-intervaller ble evaluert i monoterapistudien B1761031 hos 50 voksne pasienter med tilbakevendende eller refraktær CD33-positiv AML. Ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner var den største endringen i gjenomsnittlig QTcF-intervall fra baseline 5,10 msek. (90 % KI: 2,15, 8,06 msek.). Det var ingen pasienter med maksimum QTcF-økning fra baseline på > 60 msek., og ingen pasienter hadde QTcF > 480 msek. Ett (1) tilfelle for hver av atrieflimmer (grad 3) og supraventrikulær takykardi (grad 3) forekom hos samme pasient. Ingen bivirkninger relatert til hjertets ledningssystem av grad 4 eller 5 ble rapportert.

Basert på analysen av konsentrasjons-QTc-intervall var den forventede medianendringen i QTcF fra baseline for totalt hP67.6-antistoff 0,842 msek. (95 % KI: –1,93, 3,51 msek.) ved en gjennomsnittlig observert C_{max} for plasma. For ukonjugert kalikeamicin var den forventede medianendringen i QTcF fra baseline 0,602 msek. (95 % KI: –2,17, 2,72 msek.) ved en omtrentlig observert C_{max} for plasma etter administrering av anbefalt doseregime av Mylotarg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Gemtuzumabozogamicin er et antistoff-legemiddel-konjugat (ADC) som består av CD33-rettet monoklonalt antistoff (hP67.6) som er kovalent bundet til det cytotoksiske middelet N-acetyl-gamma-kalikeamicin. Farmakokinetikken (PK) til gemtuzumabozogamicin er beskrevet ved å måle PK-egenskaper for antistoffet (hP67.6) samt konjugerte og ikke-konjugerte kalikeamicinderivater.

Kliniske PK-data ble innhentet etter et monoterapidoseregime (3 mg/m^2 opptil ett 5 mg hetteglass på dagene 1, 4, 7) med Mylotarg hos voksne pasienter med tilbakevendende/refraktær AML. Eksponeringer som målt med geometrisk gjennomsnittlig AUC_{336} og C_{max} etter flere doser for konjugert kalikeamicin og totalt hP67.6-antistoff var 461 500 pg·t/ml og 11 740 pg/ml; hhv. 26 820 ng·t/ml og 585,6 ng/ml. PK-dataene for ukonjugert kalikeamicin presenteres ikke på grunn av problemer med ustabilitet i plasma.

Distribusjon

In vitro er bindingen av N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid til humane plasmaproteiner ca. 97 %. *In vitro* er N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid et substrat av P-glykoprotein (P-gp). Hos pasientene ble totalt distribusjonsvolum for hP67.6-antistoff (summen av V_1 [13,0 l] og V_2 [6,91 l]) funnet å være ca. 20 l.

Biotransformasjon

Hovedmetabolismen for gemtuzumabozogamicin forventes å være hydrolytisk frigivelse av N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid. *In vitro*-studier viste at N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid metaboliseres i stor grad, primært via ikke-enzymatisk reduksjon av disulfid-delen. Aktiviteten (cytotoksisitet) av de resulterende metabolittene forventes å være signifikant dempet.

Interaksjoner med andre legemidler

Effekten av andre legemidler på gemtuzumabozogamicin

In vitro ble N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid primært metabolisert via ikke-enzymatisk reduksjon. Derfor er det ikke sannsynlig at samtidig administrasjon av gemtuzumabozogamicin med hemmere og induktorer av cytokrom P450 (CYP) eller legemiddelmetaboliserende enzymer som uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) endrer eksponeringen av N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid.

Basert på populasjonsfarmakokinetiske (PK) analyser er kombinasjonen av gemtuzumabozogamicin og hydroksyurea, DNR og AraC ikke forventet å forårsake klinisk signifikante endringer i PK for hP67.6 eller ikke-konjugert kalikeamicin.

Effekten av gemtuzumabozogamicin på andre legemidler

Effekt på CYP-substrater

In vitro hadde N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid og gemtuzumabozogamicin et lavt potensial for å hemme aktivitetene til CYP1A2, CYP2A6 (kun testet ved bruk av gemtuzumabozogamicin), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5 ved klinisk relevante konsentrasjoner. *In vitro* hadde N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid og gemtuzumabozogamicin et lavt potensial for å indusere aktivitetene til CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Effekt på UGT-substrater

In vitro hadde N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid et lavt potensial for å hemme aktivitetene til UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Effekt på substrater til legemiddeltransportører

In vitro hadde N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid et lavt potensial for å hemme aktivitetene til P-gp, brystkreftresistensprotein (BCRP), gallesalteksportpumpe (BSEP), multilegemiddelresistent protein (MRP) 2, multilegemiddel- og toksinekstrusjonsprotein (MATE)1 og MATE2K, organisk aniontransportør (OAT)1 og OAT3, organisk kationtransportør (OCT)1 og OCT2 og organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1 og OATP1B3 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Effekt på samtidig administerte kjemoterapeutiske legemidler

Basert på populasjonsfarmakokinetiske (PK)-analyser er kombinasjonen av gemtuzumabozogamicin med DNR og AraC ikke forventet å forårsake klinisk relevante endringer i PK for disse legemidlene.

Eliminasjon

PK for gemtuzumabozogamicin ble godt karakterisert ved en todelt modell med lineære og tidsavhengige clearancekomponenter. Hos 50 pasienter med tilbakevendende eller refraktær AML etter monoterapidoseregime (3 mg/m^2 opptil ett 5 mg hetteglass på dag 1, 4, 7) med Mylotarg var clearance av totalt hP67.6-antistoff 0,288 l/t, og halveringstiden for terminal eliminasjon ($t_{½}$) ble estimert til å være 96,6 t.

Farmakokinetikk i spesielle person- eller pasientgrupper

Alder, rase og kjønn

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse hadde alder, rase og kjønn ingen signifikant påvirkning på gemtuzumabozogamicin-disposisjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført noen formelle PK-studier av gemtuzumabozogamicin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse er det ikke forventet at gemtuzumabozogamicin-clearance (hP67.6-antistoff og ikke-konjugert kalikeamicin) vil bli påvirket av lett nedsatt leverfunksjon, slik det er definert av National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG). Analysen inkluderte 405 pasienter i følgende NCI ODWG-statuskategorier for nedsatt funksjon: lett (B1, n = 58 og B2, n = 19), moderat (C, n = 6) og normal leverfunksjon (n = 322) (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført noen formelle PK-studier av gemtuzumabozogamicin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Basert på en populasjons-PK-analyse hos 406 pasienter var gemtuzumabozogamicin-clearance hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CL_{cr}] 60–89 ml/min; n = 149) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 30–59 ml/min; n = 47) lignende som hos pasienter med normal nyrefunksjon ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min; n = 209). Farmakokinetikken til gemtuzumabozogamicin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Kliniske PK-data ble innhentet etter et doseregime (3 mg/m^2 opptil ett 5 mg hetteglass på dagene 4, 7 og 10) med Mylotarg med induksjonsbehandling hos pediatriske pasienter som var ≥ 12 måneder og hadde nydiagnostisert AML. Eksponeringer som målt med geometrisk gjennomsnittlig AUC_{tau} og C_{max} etter den tredje dosen for konjugert kalikeamicin og totalt hP67.6-antistoff, var henholdsvis 777 300 pg t/ml og 24 340 pg/ml; 46 500 ng t/ml og 1 336 ng/ml.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatte doser

Toksisitetene oppsto hovedsakelig i lever, beinmarg og lymfatiske organer, hematologiske parametere (redusert antall røde og hvite blodceller, hovedsakelig lymfocytter), nyre, øye og reproduksjonsorganer hos hanner og hunner. Effekter på lever, nyre og kjønnsorganer hos hannrotter og i lymfatiske vev hos aper (ca. 18 ganger for rotter, og 36 ganger for aper, den humane kliniske eksponeringen etter den tredje humane dosen på 3 mg/m^2 basert på AUC_{168}) var ikke reversible. Det ble observert uønskede effekter på reproduksjonsorganer hos hunner og på øyne hos aper i 12-ukersstudien (hhv. omtrent 193 og 322 ganger den kliniske eksponeringen hos mennesker etter den

tredje humane dosen på 3 mg/m^2 basert på AUC_{168}). Det er uvisst hvilken relevans disse irreversible funnene hos dyr har for mennesker. Effekter på nervesystemet er ikke observert hos dyr etter administrering av Mylotarg. Endringer i nervesystemet ble identifisert hos rotter med andre antistoff-kalikeamicin-konjugater.

Gentoksisitet

Gemtuzumabozogamicin er funnet å være klastogen. Dette stemmer overens med den kjente induksjonen av DNA-brudd av kalikeamicin og andre enediyne antitumor-antibiotika. N-acetyl-gamma-kalikeamicin-DMH (det frigjorte cytotoksinet) er funnet å være mutagent og klastogent.

Karsinogenitet

Formelle karsinogenitetsstudier er ikke utført med gemtuzumabozogamicin. I toksisitetsstudier utviklet rotter preneoplastiske lesjoner (minimal til lett ovalcellehyperplasi) i leveren ved ca. 54 ganger den humane kliniske eksponeringen etter den tredje humane dosen på 3 mg/m^2 basert på AUC_{168}. Det ble ikke observert noen preneoplastiske eller neoplastiske lesjoner hos aper ved opptil ca. 115 ganger den humane kliniske eksponeringen etter den tredje humane dosen på 3 mg/m^2 basert på AUC_{168}. Det er uvisst hvilken relevans disse funnene hos dyr har for mennesker.

Reproduksjonstoksisitet

I en fertilitetsstudie hos hunnrotter ble det observert et noe lavere antall gule legemer og økt embryodødelighet ved tilstedeværelse av maternell toksisitet (ca. 9,7 ganger den humane kliniske eksponeringen etter den tredje humane dosen på 3 mg/m^2 basert på AUC_{168}). Effekter på reproduksjonstraktus hos hunnaper ble observert i 12-ukersstudien (atrofi i eggstokker, eggleder, livmor og livmorhals; ca. 193 ganger den humane kliniske eksponeringen etter den tredje dosen på 3 mg/m^2).

I en fertilitetsstudie på hanner omfattet effekter på reproduksjon hos hanner lavere antall spermatogonia og spermatocytter, reduksjoner i testikulære spermatider og epididymale sædceller, vakuolisering av kjernen i spermatider og/eller tilsynekomst av kjempeceller. Ytterligere funn omfattet effekter på testikler, bitestikler og brystkjertler samt fertilitet. Når hannrotter ble parret igjen etter en periode på 9 uker uten doser, var effektene på sædceller og fertilitet verre, men det var delvis restitusjon for lavere spermatogonia og spermatocytter i testiklene. Effekter på reproduksjonsorganer for hannrotter var delvis reversible eller ikke reversible (se pkt. 4.6). Effekter på reproduksjonsorganer (testikler, bitestikler, sædblærer) hos hannaper ble observert ved ca. 66 ganger den humane kliniske eksponeringen etter den tredje dosen på 3 mg/m^2.

I en embryoføtal toksisitetsstudie ble det observert lavere kroppsvekt hos fostre, høyere forekomst av bølgeformede ribbein hos fostre og lavere forekomst av ossifikasjon i fosterskjelettet. Økt embrydødelighet og morfologiske anomalier blant fostre omfattet misdannede fingre, manglende aortabue, anomalier i de lange knoklene i forbeina, misformet scapula, fravær av vertebralt sentrum og sammenvokste brystben. Økt embryodødelighet ble også observert ved maternell toksisitet. Den laveste dosen med embryoføtale effekter korrelerte med 9,7 ganger den humane kliniske eksponeringen etter den tredje humane dosen på 3 mg/m^2 basert på AUC_{168} (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Dekstran 40
Sukrose
Natriumklorid

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumhydrogenfosfat, vannfritt

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

5 år

Rekonstituert og fortynnet løsning

Beskytt rekonstituerte og fortynnede Mylotarg-oppløsninger mot lys. Oppløsningene skal brukes umiddelbart. Den rekonstituerte eller fortynnede oppløsningen skal ikke fryses.

Hvis legemidlet ikke kan brukes umiddelbart:

- Etter rekonstituering kan det opprinnelige hetteglasset oppbevares i inntil 16 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) eller inntil 3 timer ved romtemperatur (under 30 °C).
- Den fortynnede oppløsningen kan oppbevares i inntil 18 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) og inntil 6 timer ved romtemperatur (under 30 °C). Denne tillatte tiden ved romtemperatur (under 30 °C) inkluderer tiden som kreves til klargjøring av den fortynnede oppløsningen, ekvibrilering ved behov, og administrering til pasienten. Maksimal tid fra klargjøring av den fortynnede løsningen til administrering er fullført bør ikke overstige 24 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses
Hetteglasset skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte det mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Et gulaktig hetteglass (type 1) med gummipropp av butyl med krympeforsegling og 'flip-off'-hette som inneholder 5 mg gemtuzumabozogamicin.
Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruk egnet aseptisk teknikk ved rekonstituering og fortynning. Mylotarg er lyssensitivt og skal beskyttes mot ultrafiolett lys under rekonstituering, fortynning og administrering.

Rekonstituering

- Beregn den nødvendige dosen (mg) av Mylotarg.
- Før rekonstituering må hetteglasset oppbevares i romtemperatur (under 30 °C) i ca. 5 minutter. Rekonstituer hvert 5 mg-hetteglass med 5 ml vann til injeksjonsvæsker for å få en engangsdose med 1 mg/ml oppløsning av gemtuzumabozogamicin.
- Virvle hetteglasset forsiktig for å lette oppløsningen. Skal ikke ristes.
- Kontroller den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging. Den rekonstituerte oppløsningen kan inneholde små hvite til offwhite partikler som kan være uklare eller gjennomsiktige, og formløse til fiberlignende.
- Mylotarg inneholder ingen bakteriostatiske konserveringsmidler.

- Dersom den rekonstituerte oppløsningen ikke kan brukes umiddelbart, kan den oppbevares i det originale hetteglasset i inntil 16 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) eller inntil 3 timer i romtemperatur (under 30 °C). Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.

Fortynning

- Beregn nødvendig volum av rekonstituert oppløsning til riktig dose i samsvar med pasientens kroppsoverflate. Trekk opp denne mengden fra hetteglasset ved hjelp av en sprøyte. Hetteglassene med Mylotarg inneholder 5 mg legemiddel uten overfylling. Når dette rekonstitueres til en konsentrasjon på 1 mg/ml som anvist, er det uttrekkbare innholdet i hetteglasset 4,5 mg (4,5 ml). Beskyttes mot lys. Eventuelle rester av rekonstituert oppløsning som er igjen i hetteglasset skal kastes.
- Doser må blandes i en konsentrasjon mellom 0,075 mg/ml til 0,234 mg/ml i samsvar med følgende instrukser:
    - Doser som er mindre enn 3,9 mg må klargjøres for administrering med sprøyte. Tilsett den rekonstituerte Mylotarg-oppløsningen til en sprøyte med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, til en endelig konsentrasjon fra 0,075 mg/ml til 0,234 mg/ml. Beskyttes mot lys.
    - Doser som er større enn eller tilsvarer 3,9 mg, skal fortynnes i en sprøyte eller en intravenøspose i et egnet volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, for å sikre en endelig konsentrasjon på 0,075 mg/ml til 0,234 mg/ml. Beskyttes mot lys.
- Snu infusjonsbeholderen forsiktig opp ned for å blande den fortynnede oppløsningen. Skal ikke ristes.
- Etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, skal Mylotarg-oppløsningen settes som infusjon umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, kan den fortynnede oppløsningen oppbevares i inntil 18 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) og inntil 6 timer ved romtemperatur (under 30 °C). Den tillatte tiden ved romtemperatur (under 30 °C) inkluderer tiden som kreves til klargjøring av den fortynnede oppløsningen, ekvibrilering ved behov, og administrering til pasienten. Maksimal tid fra klargjøring av den fortynnede løsningen til administrering er fullført bør ikke overstige 24 timer. Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.
- Det anbefales å bruke en infusjonsbeholder av polyvinylklorid (PVC) med DEHP, etylenvinylacetat (EVA) eller av polyolefin (polypropylen og/eller polyetylen).

Administrering

- Den fortynnede oppløsningen må filtreres. Et innbygd, lavproteinbindende polyetersulfon(PES)-filter på 0,2 mikron må brukes ved infusjon av Mylotarg.
- Doser gitt med sprøyte må administreres via infusjonsslanger med små kanaler (mikrokanaler) med et innbygd, lavproteinbindende polyetersulfon (PES)-filter på 0,2 mikron.
- Under infusjonen må i.v.-posen eller sprøyten beskyttes mot lys ved hjelp av et deksel som blokkerer for lys (inkludert ultrafiolett lys). Infusjonsslangen trenger ikke å være beskyttet mot lys.
- Den fortynnede oppløsningen skal settes som en infusjon over 2 timer. Infusjonen må være fullført før utløpet av den tillatte 6 timer lange oppbevaringstiden for den fortynnede oppløsningen ved romtemperatur (under 30 °C).
- Det anbefales å bruke infusjonsslanger laget av PVC (med eller uten DEHP), polyuretan eller polyetylen.

Mylotarg må ikke blandes med, eller administreres som en infusjon, sammen med andre legemidler.

Se også pkt. 6.3 for informasjon om fortynning, oppbevaring og infusjon.

Destruksjon

Prosedyrer for destruering av toksisk avfall fra legemidler som brukes i kreftbehandling skal følges.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1277/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. april 2018
Dato for siste fornyelse: 15. november 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mylotarg 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
gemtuzumab ozogamicin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 5 mg gemtuzumab ozogamicin.
Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass 1 mg/ml gemtuzumab ozogamicin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dekstran 40, sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1277/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Mylotarg 5 mg pulver til konsentrat
gemtuzumab ozogamicin
Til i.v. infusjon etter rekonstituering og fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Mylotarg 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
gemtuzumabozogamicin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Mylotarg er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Mylotarg
3. Hvordan du bruker Mylotarg
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Mylotarg
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Mylotarg er og hva det brukes mot

Mylotarg inneholder virkestoffet gemtuzumabozogamicin, et legemiddel mot kreft. Det består av et monoklonalt antistoff koblet til et stoff som dreper kreftceller. Dette stoffet leveres til kreftcellene via det monoklonale antistoffet. Et monoklonalt antistoff er et protein som gjenkjenner bestemte kreftceller.

Mylotarg brukes til å behandle en bestemt type blodkreft som kalles akutt myelogen leukemi (AML) hvor beinmargen lager unormale hvite blodceller. Mylotarg brukes til behandling av AML hos pasienter fra 15 år og eldre som ikke har prøvd andre behandlinger. Mylotarg skal ikke brukes til pasienter med en krefttype som kalles akutt promyelocytisk leukemi (APL).

2. Hva du må vite før du bruker Mylotarg

Bruk ikke Mylotarg:
- dersom du er allergisk overfor gemtuzumabozogamicin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege eller sykepleier når du får dette legemidlet første gang og i løpet av behandlingen dersom du:
- **har eller har hatt leverproblemer:** Mylotarg kan under eller etter behandlingen forårsake en potensielt livstruende tilstand som kalles venookklusiv leversykdom, der blodkarene i leveren blir skadet og blokkert av blodpropper, noe som kan gi økt mengde vann i kroppen, rask vektøkning, økt leverstørrelse (som kan være smertefullt) og ascites (opphopning av væske i bukhulen).
- **allergisk reaksjon:** får en lys plystrelyd når du puster (hvesende pust), pustevansker, kortpustethet eller hoste med eller uten slim, elveblest, kløe, hevelser eller feberfølelse og frysninger (tegn på infusjonsrelatert reaksjon) under eller kort tid etter Mylotarg-infusjonen.
- **infeksjon:** har eller tror du har en infeksjon, får frysninger eller skjelver, føler deg varm eller har feber. Noen infeksjoner kan være alvorlige og kan være livstruende.
- **blødning:** har uvanlige blødninger, blør fra tannkjøttet, får lett blåmerker eller blør neseblod med jevne mellomrom.

- **anemi:** har hodepine, føler deg trøtt, blir svimmel eller ser blek ut.
- **infusjonsreaksjon:** under eller kort tid etter Mylotarg-infusjonen opplever symptomer som svimmelhet, redusert vannlating, forvirring, oppkast, kvalme, hevelser, kortpustethet eller hjerterytmeforstyrrelser (dette kan være en potensielt livstruende komplikasjon kjent som tumorlysesyndrom).

Barn og ungdom
Mylotarg skal ikke brukes til barn eller ungdom under 15 år, fordi en begrenset mengde data er tilgjengelig for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Mylotarg
Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette omfatter reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet
Snakk med lege eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du må unngå å bli gravid eller å gjøre partneren din gravid, på grunn av potensielle bivirkninger på barnet. Kvinner må bruke 2 effektive prevensjonsmidler i løpet av behandlingen og i minst 7 måneder etter den siste dosen. Menn må bruke 2 effektive prevensjonsmidler i løpet av behandlingen og i minst 4 måneder etter den siste dosen. Kontakt legen din umiddelbart dersom du eller partneren din blir gravid mens du tar dette legemidlet.

Be om råd om fertilitetsbevarende tiltak før behandling.

Dersom du trenger behandling med Mylotarg, må du slutte med amming under behandlingen og i minst 1 måned etter behandling. Rådfør deg med lege.

Kjøring og bruk av maskiner
Hvis du føler deg uvanlig sliten, svimmel eller har hodepine (dette er svært vanlige bivirkninger av Mylotarg), skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner**.**

Mylotarg inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Mylotarg

- En lege eller sykepleier vil gi deg Mylotarg via et drypp i en vene (intravenøs infusjon) gradvis over 2 timer.
- Legen vil avgjøre hvilken dose som er riktig.
- Legen eller sykepleieren din kan endre dosen, avbryte eller stoppe behandlingen med Mylotarg helt dersom du får visse bivirkninger.
- Legen din kan redusere dosen basert på hvilken respons du har på behandlingen.
- Legen vil ta blodprøver av deg under behandlingen for å se etter bivirkninger og respons på behandlingen.
- Før du får Mylotarg vil du få enkelte legemidler som bidrar til å redusere symptomer som feber og frysninger, også kjent som infusjonsreaksjoner, under eller kort tid etter Mylotarg-infusjonen.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Enkelte av disse bivirkningene kan være alvorlige og kan oppstå under eller etter behandling med Mylotarg. Kontakt legen eller sykepleieren din umiddelbart dersom du opplever en av følgende alvorlige bivirkninger (se også avsnitt 2 "Hva du må vite før du bruker Mylotarg"):

- **Leverproblemer**
  Informer legen din umiddelbart dersom du opplever rask vektøkning, kjenner smerte i øvre del av magen på høyre side, eller opphopning av væske som gir hevelser i magen. Legen din kan ta blodprøver og finne avvik i leververdier i blodprøver, noe som kan være tegn på en potensielt livstruende tilstand som kalles venookklusiv leversykdom.

- **Blødning (tegn på lavt antall blodceller kalt blodplater)**
  Informer legen din umiddelbart dersom du lett får blåmerker eller blør neseblod regelmessig, eller om du har svart og tjæreaktig avføring, hoster opp blod, har blodig spytt, føler svimmelhet, besvimelse eller forvirring.

- **Infeksjoner (tegn på lavt antall hvite blodceller kalt nøytrofile)**
  Enkelte infeksjoner kan være alvorlige og skyldes virus, bakterier eller annet, og kan være livstruende.

- **Komplikasjon kjent som tumorlysesyndrom**
  Informer legen din umiddelbart dersom du opplever svimmelhet, redusert vannlating, forvirring, oppkast, kvalme, hevelser, kortpustethet eller hjerterytmeforstyrrelser.

- **Infusjonsreaksjoner**
  Legemidler av denne typen (monoklonale antistoffer) kan forårsake infusjonsreaksjoner som utslett, kortpustethet, pustevansker, tetthet i brystet, frysninger eller feber, ryggsmerter.

Bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
- Infeksjoner (inkludert alvorlige infeksjoner)
- Redusert antall blodplater (celler som hjelper blodet med å levre seg)
- Redusert antall hvite blodceller, noe som kan føre til generell svakhet og en tendens til å utvikle infeksjoner
- Redusert antall røde blodceller (anemi), noe som kan føre til utmattelse og kortpustethet
- Høyt blodsukker
- Redusert matlyst
- Hodepine
- Rask hjerterytme
- Blødning
- Lavt blodtrykk
- Høyt blodtrykk
- Kortpustethet
- Oppkast
- Diaré
- Magesmerter
- Kvalmefølelse
- Betennelse i munnen
- Forstoppelse
- Avvik i leververdier i blodprøver (som kan være en indikasjon på leverskade)
- Utslett
- Feber

- Ødem (overflødig væske i kroppsvev som forårsaker hevelse i hender og føtter)
- Utmattelse
- Frysninger
- Endringer i nivåene av ulike enzymer i blodet (kan vises på blodprøvene)
- Forlenget koagulasjonstid (som kan føre til langvarig blødning)
- Høyt nivå av urinsyre i blodet

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):
- Tegn på en infusjonsreaksjon, for eksempel utslett, kortpustethet, pustevansker, tetthet i brystet, frysninger eller feber, ryggsmerter under eller etter Mylotarg-infusjon
- Tegn på forstørret lever (hepatomegali), som for eksempel hevelser i mageregionen
- Unormal leverfunksjon
- Stor opphopning av væske i magen
- Fordøyelsesproblemer
- Betennelse i spiserøret (svelget)
- Venookklusiv leversykdom (VOD), som inkluderer tegn på forstørret lever, smerter i øvre høyre del av magen, gulfarging av huden og det hvite i øynene, opphopning av væske i mageregionen, vektøkning, unormale leverprøver.
- Gulfarging av huden eller det hvite i øynene forårsaket av problemer med leveren eller blodet (gulsott)
- Rødhet i huden
- Kløe i huden
- Organsvikt

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):
- Leversvikt
- Budd-Chiari syndrom, som inkluderer smerter i øvre høyre del av magen, en unormalt stor lever, og/eller opphopning av væske i magen som har sammenheng med blodpropper i leveren. Symptomer kan også inkludere kvalme og oppkast

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer):
- Interstitiell lungebetennelse (betennelse i lungene som forårsaker hoste og pustevansker)
- Betennelse i tarmen knyttet til lavt antall hvite blodceller
- Betennelse i urinblæren som oppstår etter blødning i blæren

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Mylotarg

Mylotarg oppbevares av helsepersonell på sykehuset eller på legekontoret.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt hetteglassetiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnet hetteglass: Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Hetteglasset skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte det mot lys.

Rekonstituert og fortynnet løsning: Beskytt de rekonstituerte og fortynnede Mylotarg-oppløsningene mot lys . Oppløsningene skal brukes umiddelbart. Den rekonstituerte eller fortynnede oppløsningen skal ikke fryses.

Hvis den ikke brukes umiddelbart:

- Etter rekonstituering kan det opprinnelige hetteglasset oppbevares i inntil 16 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) eller inntil 3 timer ved romtemperatur (under 30 °C).

- Den fortynnede oppløsningen kan oppbevares i inntil 18 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) og inntil 6 timer i romtemperatur (under 30 °C). Den tillatte tiden ved romtemperatur (under 30 °C) inkluderer tiden som kreves til klargjøring av den fortynnede oppløsningen, ekvibrilering ved behov, og administrering til pasienten. Maksimal tid fra klargjøring av den fortynnede løsningen til administrering er fullført bør ikke overstige 24 timer.

Dette legemidlet skal ikke brukes hvis du ser partikler eller misfarging før administrering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Mylotarg

- Virkestoffet er gemtuzumabozogamicin.
- Ett hetteglass inneholder 5 mg gemtuzumabozogamicin.
- Etter rekonstituering inneholder hver ml av den konsentrerte oppløsningen 1 mg gemtuzumabozogamicin.
- De andre innholdsstoffene er dekstran 40, sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat. Se avsnitt 2; «Mylotarg inneholder natrium».

Hvordan Mylotarg ser ut og innholdet i pakningen

Mylotarg er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Det leveres som hvit til offwhite kake eller pulver.

Hver pakning inneholder 1 gulfarget hetteglass med gummipropp og krympeforsegling med «flip-off» hette.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tel: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-520 00

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruk egnet aseptisk teknikk ved rekonstituerings- og fortynningsprosedyrer. Mylotarg er lyssensitivt og skal beskyttes mot ultrafiolett lys under rekonstituering, fortynning og administrering.

Rekonstituering
- Beregn den nødvendige dosen (mg) av Mylotarg.
- Før rekonstituering må hetteglasset oppbevares i romtemperatur (under 30 °C) i ca. 5 minutter. Rekonstituer hvert 5 mg hetteglass med 5 ml vann til injeksjonsvæsker for å få en engangsdose med 1 mg/ml oppløsning av gemtuzumabozogamicin.
- Virvle hetteglasset forsiktig for å lette oppløsningen. Skal ikke ristes.
- Kontroller den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging. Den rekonstituerte oppløsningen kan inneholde små hvite til offwhite partikler som kan være uklare eller gjennomsiktige, og formløse til fiberlignende.
- Mylotarg inneholder ingen bakteriostatiske konserveringsmidler.
- Dersom den rekonstituerte oppløsningen ikke kan brukes umiddelbart, kan den oppbevares i det originale hetteglasset i inntil 16 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) eller inntil 3 timer i romtemperatur (under 30 °C). Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.

Fortynning
- Beregn nødvendig volum av rekonstituert oppløsning til riktig dose i samsvar med pasientens kroppsoverflate. Trekk opp denne mengden fra hetteglasset ved hjelp av en sprøyte. Hetteglassene med Mylotarg inneholder 5 mg legemiddel uten overfylling. Når dette rekonstitueres til en konsentrasjon på 1 mg/ml som anvist, er det uttrekkbare innholdet i hetteglasset 4,5 mg (4,5 ml). Beskyttes mot lys. Eventuelle rester av rekonstituert oppløsning som er igjen i hetteglasset skal kastes.
- Doser må blandes i en konsentrasjon mellom 0,075 mg/ml til 0,234 mg/ml i samsvar med følgende instrukser:
    - Doser som er mindre enn 3,9 mg må klargjøres for administrering med sprøyte. Tilsett den rekonstituerte Mylotarg-oppløsningen til en sprøyte med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, til en endelig konsentrasjon fra 0,075 mg/ml til 0,234 mg/ml. Beskyttes mot lys.
    - Doser som er større enn eller tilsvarer 3,9 mg, skal fortynnes i en sprøyte eller en intravenøspose i et egnet volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, for å sikre en endelig konsentrasjon på 0,075 mg/ml til 0,234 mg/ml. Beskyttes mot lys.

- Snu infusjonsbeholderen forsiktig opp ned for å blande den fortynnede oppløsningen. Skal ikke ristes.Etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, skal Mylotarg-oppløsningen settes som infusjon umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, kan den fortynnede oppløsningen oppbevares i inntil 18 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) og inntil 6 timer ved romtemperatur (under 30 °C) Den tillatte tiden ved romtemperatur (under 30 °C) inkluderer tiden som kreves til klargjøring av den fortynnede oppløsningen, ekvibrilering ved behov, og administrering til pasienten. Maksimal tid fra klargjøring av den fortynnede løsningen til administrering er fullført bør ikke overstige 24 timer. Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.
- Det anbefales å bruke en infusjonsbeholder av polyvinylklorid (PVC) med DEHP, etylenvinylacetat (EVA) eller av polyolefin (polypropylen og/eller polyetylen).

Administrering
- Den fortynnede oppløsningen må filtreres. Et innbygd, lavproteinbindende polyetersulfon(PES)-filter på 0,2 mikron må brukes ved infusjon av Mylotarg.
- Doser gitt med sprøyte må administreres via infusjonsslanger med små kanaler (mikrokanaler) med et innbygd, lavproteinbindende polyetersulfon(PES)-filter på 0,2 mikron.
- Under infusjonen må i.v.-posen eller sprøytene beskyttes mot lys ved hjelp av et deksel som blokkerer for lys (inkludert ultrafiolett lys). Infusjonsslangen trenger ikke å være beskyttet mot lys.
- Den fortynnede oppløsningen skal settes som en infusjon over 2 timer. Infusjonen må være fullført før utløpet av den tillatte 6 timer lange oppbevaringstiden for den fortynnede oppløsningen ved romtemperatur (under 30 °C).
- Det anbefales å bruke infusjonsslanger laget av PVC (med eller uten DEHP), polyuretan eller polyetylen.

Mylotarg må ikke blandes med, eller administreres som en infusjon sammen med, andre legemidler.

Destruksjon
- Prosedyrer for destruering av toksisk avfall fra legemidler som brukes i kreftbehandling skal følges.