

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MYLOTARG 5 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 5 mg gemtuzumab ozogamicine.

Na reconstitutie (zie rubriek 6.6) bevat de geconcentreerde oplossing 1 mg/ml gemtuzumab ozogamicine.

Gemtuzumab ozogamicine is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC, *antibody-drug conjugate*) dat is samengesteld uit het tegen CD33 gerichte monoklonale antilichaam (hP67.6; recombinant gehumaniseerd immunoglobuline [Ig] G4, kappa-antilichaam, geproduceerd door celkweek in NS0-zoogdiercellen), covalent gebonden aan het cytotoxische middel N-acetyl-gamma-calicheamicine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Witte tot gebroken witte koek of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

MYLOTARG is geïndiceerd voor combinatiebehandeling met daunorubicine (DNR) en cytarabine (AraC) voor de behandeling van patiënten van 15 jaar en ouder met niet eerder behandelde *de novo* CD33-positieve acute myeloïde leukemie (AML), met uitzondering van acute promyelocyttaire leukemie (APL) (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

MYLOTARG dient te worden toegediend onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker en in een omgeving waar onmiddellijk volledige reanimatievoorzieningen beschikbaar zijn.

MYLOTARG dient alleen te worden gebruikt bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met intensieve inductie-chemotherapie.

Premedicatie met een corticosteroïd, antihistaminicum en acetaminofen (of paracetamol), 1 uur voorafgaand aan de toediening, wordt aanbevolen om infusiegerelateerde symptomen te verminderen (zie rubriek 4.4).

Er dienen gepaste maatregelen te worden genomen om de ontwikkeling van tumorlysis-gerelateerde hyperurikemie te helpen voorkomen, zoals hydratatie, toediening van antihyperurikemiedelen of andere middelen voor de behandeling van hyperurikemie (zie rubriek 4.4).

Dosering

Inductie

De aanbevolen dosering van MYLOTARG is 3 mg/m²/dosis (tot maximaal één injectieflacon van 5 mg), via een infusie toegediend over een periode van 2 uur op dag 1, 4 en 7, in combinatie met DNR 60 mg/m²/dag, via een infusie toegediend gedurende 30 minuten op dag 1 tot en met dag 3, en AraC 200 mg/m²/dag, via een continue infusie op dag 1 tot en met dag 7.

Als een tweede inductie nodig is, dient MYLOTARG niet te worden toegediend tijdens een tweede inductiebehandeling. Alleen DNR en AraC dienen te worden toegediend tijdens de tweede inductiecyclus in de volgende aanbevolen dosering: DNR 35 mg/m²/dag op dag 1 en 2, en AraC 1 g/m² om de 12 uur op dag 1 tot en met dag 3.

Consolidatie

Voor patiënten die na inductie complete remissie (CR) vertonen, gedefinieerd als minder dan 5% blasten in een normocellulair beenmerg en een absolute neutrofielentelling (ANC) van meer dan 1,0×10⁹ cellen/l, met een plaatjestelling van 100×10⁹/l of hoger in het perifere bloed zonder transfusie, wordt het volgende aanbevolen: maximaal 2 consolidatiekuren van intraveneus DNR (60 mg/m² gedurende 1 dag [eerste kuur] of 2 dagen [tweede kuur]), in combinatie met intraveneus AraC (1 g/m² per 12 uur, via een infusie toegediend gedurende 2 uur op dag 1 tot en met dag 4) met intraveneus MYLOTARG (3 mg/m²/dosis, via een infusie toegediend gedurende 2 uur tot een maximale dosis van één injectieflacon van 5 mg op dag 1).

Tabel 1. Doseringregimes voor MYLOTARG in combinatie met chemotherapie

Behandelingskuur	MYLOTARG	daunorubicine	cytarabine
Inductie ^a	3 mg/m ² /dosis (tot maximaal één injectieflacon van 5 mg) op dag 1, 4 en 7	60 mg/m ² /dag op dag 1 tot en met dag 3	200 mg/m ² /dag op dag 1 tot en met dag 7
Tweede inductie (indien nodig)	MYLOTARG dient niet te worden toegediend tijdens een tweede inductie.	35 mg/m ² /dag op dag 1 tot en met dag 2	1 g/m ² /om de 12 uur op dag 1 tot en met dag 3
Consolidatiekuur 1 ^{a,b}	3 mg/m ² /dosis (tot maximaal één injectieflacon van 5 mg) op dag 1	60 mg/m ² /dag op dag 1	1 g/m ² /om de 12 uur op dag 1 tot en met dag 4
Consolidatiekuur 2 ^{a,b}	3 mg/m ² /dosis (tot maximaal één injectieflacon van 5 mg) op dag 1	60 mg/m ² /dag op dag 1 tot en met dag 2	1 g/m ² /om de 12 uur op dag 1 tot en met dag 4

^a. Zie tabel 3 en tabel 4 voor informatie over dosisaanpassingen.

^b. Voor patiënten die complete remissie (CR) vertonen na inductie.

Dosis- en schema-aanpassingen

Schema-aanpassingen voor hyperleukocytose

Bij patiënten met hyperleukocytaire (leukocytentelling $\geq 30.000/\text{mm}^3$) AML wordt 48 uur vóór toediening van MYLOTARG cytoreductie aanbevolen met leukaferese, oraal hydroxyureum of AraC

met of zonder hydroxyureum, om de perifere leukocytentelling (*white blood cell count*-WBC) te verlagen.

Als AraC met of zonder hydroxyureum wordt gebruikt voor leukoreductie bij patiënten met niet eerder behandelde, *de novo* hyperleukocytaire AML die MYLOTARG in combinatiebehandeling krijgen, dan dient het volgende aangepaste schema te worden toegepast (tabel 2):

Tabel 2. Schema-aanpassing voor de behandeling van hyperleukocytose met cytarabine

Behandelingskuur	MYLOTARG	daunorubicine	cytarabine	hydroxyureum
Inductie ^a	3 mg/m ² /dosis (tot maximaal één injectieflacon van 5 mg) op dag 3, 6 en 9	60 mg/m ² /dag op dag 3 tot en met dag 5	200 mg/m ² /dag op dag 1 tot en met dag 7	Dag 1 (volgens standaard medische praktijk)

Zie tabel 1 voor doseringsadviezen voor de consolidatiekuur.

^a. Zie tabel 3 en tabel 4 voor aanvullende informatie over dosisaanpassingen.

Dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen

Het wordt aanbevolen om de dosis MYLOTARG aan te passen op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4). Voor de behandeling van sommige bijwerkingen kunnen onderbrekingen van de toediening of definitieve stopzetting van MYLOTARG nodig zijn (zie rubriek 4.4 en 4.8).

In tabellen 3 en 4 staan de richtlijnen voor dosisaanpassingen voor respectievelijk hematologische en niet-hematologische toxiciteiten vermeld.

Tabel 3. Dosisaanpassingen voor hematologische toxiciteiten

Hematologische toxiciteiten	Dosisaanpassingen
Persistente trombocytopenie (bloedplaatjes <100.000/mm ³ op de geplande startdatum van de consolidatiekuur)	<ul style="list-style-type: none"> • Stel de start van de consolidatiekuur uit. • Indien de plaatjestelling binnen 14 dagen na de geplande startdatum van de consolidatiekuur herstelt tot $\geq 100.000/\text{mm}^3$: start met de consolidatiebehandeling (zie de beschrijving in tabel 1). • Indien de plaatjestelling binnen 14 dagen na de geplande startdatum van de consolidatiekuur herstelt tot $<100.000/\text{mm}^3$ en $\geq 50.000/\text{mm}^3$: MYLOTARG dient niet opnieuw te worden geïntroduceerd en de consolidatiebehandeling dient te bestaan uit alleen DNR en AraC. • Indien het herstel van de plaatjestelling langer dan 14 dagen $<50.000/\text{mm}^3$ blijft, dient de consolidatiebehandeling opnieuw te worden geëvalueerd en dient een BMA te worden uitgevoerd om de status van de patiënt opnieuw te beoordelen.

Hematologische toxiciteiten	Dosisaanpassingen
Persisterende neutropenie	<ul style="list-style-type: none"> Indien de neutrofielentelling niet binnen 14 dagen na de geplande startdatum van de consolidatiekuur (14 dagen na hematologisch herstel volgend op de vorige kuur) herstelt tot meer dan 500/mm³, stop de behandeling met MYLOTARG (dien MYLOTARG niet toe in de consolidatiekuren).

Afkortingen: AraC=cytarabine; BMA=beenmergaspiraats, DNR=daunorubicine.

Tabel 4. Dosisaanpassingen voor niet-hematologische toxiciteiten

Niet-hematologische toxiciteiten	Dosisaanpassingen
VOD/SOS	Stop met MYLOTARG (zie rubriek 4.4).
Totaal bilirubine >2×ULN en ASAT en/of ALAT >2,5×ULN	Stel de behandeling met MYLOTARG uit tot de totale bilirubinegraad vóór elke dosis is hersteld tot ≤2×ULN en ASAT en ALAT tot ≤2,5×ULN. Overweeg de geplande dosis over te slaan indien deze meer dan 2 dagen tussen opeenvolgende infusies uitgesteld is.
Infusiegerelateerde reacties	Onderbreek de infusie en start een geschikte medische behandeling, gebaseerd op de ernst van de symptomen. Patiënten dienen te worden gecontroleerd totdat de klachten en verschijnselen volledig zijn verdwenen. De infusie mag dan worden hervat. Overweeg bij ernstige of levensbedreigende infusiereacties de behandeling definitief te staken (zie rubriek 4.4).
Andere ernstige of levensbedreigende niet-hematologische toxiciteiten	Stel de behandeling met MYLOTARG uit tot het herstel is gevorderd tot niet meer dan lichte ernst. Overweeg de geplande dosis over te slaan indien deze meer dan 2 dagen tussen opeenvolgende infusies uitgesteld is.

Afkortingen: ALAT=alanineaminotransferase; ASAT=aspartaataminotransferase; SOS=sinusoïde obstructiesyndroom; ULN=*upper limit of normal* (bovengrens van de normaalwaarde); VOD=veno-occlusieve ziekte.

Speciale patiëntengroepen

Leverinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de startdosering nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie, gedefinieerd als totaal bilirubine ≤2× de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) en aspartaataminotransferase (ASAT)/alanineaminotransferase (ALAT) ≤2,5×ULN. Stel de behandeling met MYLOTARG uit tot de totale bilirubinegraad vóór elke dosis is hersteld tot ≤2×ULN en ASAT en ALAT tot ≤2,5×ULN (zie tabel 4, rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. MYLOTARG is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. MYLOTARG ondergaat geen nierklaring, de farmacokinetiek bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is niet bekend (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie rubriek 5.2).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van MYLOTARG bij patiënten jonger dan 15 jaar zijn niet

vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

MYLOTARG is voor intraveneus gebruik en moet vóór toediening worden gereconstitueerd en verdund (zie rubriek 6.6). Wanneer het geneesmiddel is gereconstitueerd tot een concentratie van 1 mg/ml is de extraheerbare inhoud van één injectieflacon 4,5 mg (4,5 ml). De gereconstitueerde en verdunde oplossing dient te worden toegediend via een infusie gedurende een periode van 2 uur, onder nauwlettende klinische bewaking, onder andere van de hartslag, bloeddruk en temperatuur. MYLOTARG dient niet als snelle intraveneuze injectie of intraveneuze bolus te worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren dienen de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Hepatotoxiciteit, waaronder hepatische veno-occlusieve ziekte/sinusoïdaal obstructiesyndroom (VOD/SOS)

Hepatotoxiciteit, waaronder levensbedreigend en soms fataal leverfalen en VOD/SOS, zijn gemeld bij met MYLOTARG behandelde patiënten (zie rubriek 4.8).

Gebaseerd op een analyse van potentiële risicofactoren hebben volwassen patiënten die vóór of na een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) MYLOTARG als monotherapie kregen, en patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie, een verhoogde kans op het ontwikkelen van VOD (zie rubriek 4.8).

Vanwege het risico op VOD/SOS dient er nauwlettend te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van VOD/SOS. Deze kunnen onder andere bestaan uit: verhogingen van ALAT, ASAT, totaal bilirubine en alkalische fosfatase, die vóór elke dosis MYLOTARG gecontroleerd dienen te worden, hepatomegalie (wat pijnlijk kan zijn), snelle gewichtstoename en ascites. Controleren van alleen totaal bilirubine identificeert mogelijk niet alle patiënten met een risico op VOD/SOS. Voor patiënten die abnormale uitslagen bij de levertests ontwikkelen, wordt frequentere controle van levertests en klinische klachten en verschijnselen van hepatotoxiciteit aanbevolen. Voor patiënten die overgaan op HSCT wordt tijdens de post-HSCT-periode nauwlettende controle van levertests aanbevolen, voor zover nodig. Er is geen definitief verband waargenomen tussen VOD en de tijdspanne tot de HSCT in relatie tot hogere MYLOTARG-monotherapiedoses. Het ALFA-0701-onderzoek beval echter een interval van 2 maanden aan tussen de laatste dosis MYLOTARG en HSCT.

Voor de behandeling van klachten of verschijnselen van hepatotoxiciteit kan het nodig zijn de dosis tijdelijk te onderbreken of MYLOTARG stop te zetten (zie rubriek 4.2). Bij patiënten die VOD/SOS krijgen, dient MYLOTARG te worden stopgezet en dienen patiënten te worden behandeld volgens de standaard medische praktijk.

Infusiegerelateerde reacties (waaronder anafylaxie)

In klinische onderzoeken werden infusiegerelateerde reacties, waaronder anafylaxie, gemeld (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest van fatale infusiereacties in de postmarketing-setting. Klachten en verschijnselen van infusiegerelateerde reacties kunnen zijn: koorts en koude rillingen, en minder vaak hypotensie, tachycardie en respiratoire symptomen die in de eerste 24 uur na toediening kunnen optreden. De infusie met MYLOTARG dient te worden uitgevoerd onder nauwlettende klinische bewaking, onder andere van de hartslag, bloeddruk en temperatuur. Aanbevolen wordt om 1 uur voor de toediening van MYLOTARG premedicatie met een corticosteroid, antihistaminicum en acetaminofen (of paracetamol) toe te dienen (zie rubriek 4.2). De infusie dient onmiddellijk te worden onderbroken bij patiënten die tekenen van ernstige reacties ontwikkelen, met name dyspneu, bronchospasme of klinisch significante hypotensie. Patiënten dienen te worden bewaakt totdat de klachten en verschijnselen volledig zijn verdwenen. Stopzetten van de behandeling dient sterk te worden overwogen bij patiënten die klachten of verschijnselen van anafylaxie ontwikkelen, waaronder ernstige respiratoire symptomen of klinisch significante hypotensie (zie rubriek 4.2).

Myelosuppressie

In klinische onderzoeken werden neutropenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie, febrile neutropenie, lymfopenie en pancytopenie gemeld, waarvan sommige levensbedreigend of fataal waren (zie rubriek 4.8). Complicaties die verband houden met neutropenie en trombocytopenie kunnen respectievelijk infecties en bloedingen/hemorragische reacties zijn. Er zijn infecties en bloedingen/hemorragische reacties gemeld, waarvan sommige levensbedreigend of fataal waren.

Complete bloedceltellingen dienen vóór elke dosis MYLOTARG te worden gecontroleerd. Tijdens de behandeling dienen patiënten te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van infectie, bloedingen/hemorragie of andere effecten van myelosuppressie. Routinematige klinische testen en laboratoriumtesten ter bewaking zijn tijdens en na de behandeling aangewezen.

Voor de behandeling van patiënten met ernstige infectie, bloedingen/hemorragie of andere effecten van myelosuppressie, waaronder ernstige neutropenie of persistente trombocytopenie, kan het nodig zijn de dosistoediening van MYLOTARG uit te stellen of permanent te staken (zie rubriek 4.2).

Tumorlyssyndroom (TLS)

In klinische onderzoeken is TLS gemeld (zie rubriek 4.8). Er zijn gevallen van fatale TLS, gecompliceerd door acuut nierfalen, gemeld in de postmarketing-setting. Bij patiënten met hyperleukocytaire AML dient leukoreductie met hydroxyureum of leukaferese te worden overwogen om vóór toediening van MYLOTARG de perifere leukocytentelling (WBC) te verlagen tot onder $30.000/\text{mm}^3$, om het risico op het induceren van TLS te verkleinen (zie rubriek 4.2).

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van TLS en te worden behandeld volgens de standaard medische praktijk. Er dienen gepaste maatregelen te worden genomen om de ontwikkeling van tumorlysis-gerelateerde hyperurikemie te helpen voorkomen, zoals hydratatie, toediening van antihyperurikemiedelen (bijv. allopurinol) of andere middelen voor de behandeling van hyperurikemie (bijv. rasburicase).

AML met ongunstige cytogenetische risicokenmerken

De werkzaamheid van MYLOTARG is aangetoond bij AML-patiënten met gunstige en intermediaire cytogenetische risicokenmerken, met onzekerheid wat betreft de grootte van het effect bij patiënten met ongunstige cytogenetische kenmerken (zie rubriek 5.1). Bij patiënten die worden behandeld met MYLOTARG in combinatie met daunorubicine en cytarabine voor nieuw gediagnosticeerde *de novo* AML dient, wanneer resultaten van cytogenetische testen beschikbaar komen, te worden overwogen of het potentiële voordeel van het voortzetten van de behandeling met MYLOTARG opweegt tegen de risico's voor de individuele patiënt (zie rubriek 5.1).

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden of partners van vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen het advies te krijgen om 2 methoden voor effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met MYLOTARG en gedurende ten minste 7 maanden (vrouwen) of 4 maanden (mannen) na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel kan verder worden bereid voor toediening met oplossingen die natrium bevatten (zie rubriek 4.2 en 6.6) en hiermee dient rekening te worden gehouden in verband met de totale hoeveelheid natrium van alle bronnen die aan de patiënt zullen worden toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch onderzoek naar interacties uitgevoerd met MYLOTARG. Zie rubriek 5.2 voor beschikbare gegevens uit *in vitro*-onderzoeken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen het advies te krijgen om zwangerschap te vermijden in de periode dat ze MYLOTARG krijgen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden of partners van vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen het advies te krijgen om 2 methoden voor effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met MYLOTARG en gedurende ten minste 7 maanden (vrouwen) of 4 maanden (mannen) na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van gemtuzumab ozogamicine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

MYLOTARG mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus. Zwangere vrouwen of patiënten die zwanger worden in de periode dat ze gemtuzumab ozogamicine krijgen, of behandelde mannelijke patiënten als partners van zwangere vrouwen, moeten worden ingelicht over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de aanwezigheid van gemtuzumab ozogamicine of de metaboliëten ervan in moedermelk, de effecten op kinderen die borstvoeding krijgen of de effecten op de melkproductie. Vanwege de kans op bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding krijgen, dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met MYLOTARG en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie over de vruchtbaarheid bij patiënten. Gebaseerd op niet-klinische bevindingen kan behandeling met gemtuzumab ozogamicine de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen verstoren

(zie rubriek 5.3). Zowel mannen als vrouwen dienen vóór de behandeling advies in te winnen over behoud van de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

MYLOTARG heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat zij tijdens de behandeling met MYLOTARG last kunnen krijgen van vermoeidheid, duizeligheid en hoofdpijn (zie rubriek 4.8). Daarom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algehele veiligheidsprofiel van MYLOTARG is gebaseerd op gegevens van patiënten met acute myeloïde leukemie uit het combinatiebehandelingsonderzoek ALFA-0701, monotherapieonderzoeken en ervaring in de postmarketingfase. In het combinatiebehandelingsonderzoek bestonden de veiligheidsgegevens van geselecteerde, tijdens de behandeling voor het eerst opgetreden bijwerkingen (TEAE's, *treatment emergent adverse events*), die als het belangrijkste werden beschouwd voor het begrijpen van het veiligheidsprofiel van MYLOTARG, uit hemorragie in alle graden, VOD in alle graden en ernstige infecties. Al deze TEAE's werden als bijwerkingen beschouwd. Vanwege deze beperkte gegevensverzameling worden laboratoriumgegevens van het combinatiebehandelingsonderzoek opgenomen in tabel 5. Informatie over bijwerkingen uit monotherapieonderzoeken met het niet-gefractioneerde regime (onderzoeken 201/202/203) en postmarketingervaring wordt gepresenteerd in tabel 6 en het monotherapieonderzoek B1761031 met het gefractioneerde regime wordt gepresenteerd in de onderstaande beschrijving, om een volledige karakterisering van bijwerkingen te geven.

In het combinatiebehandelingsonderzoek ALFA-0701 waren klinisch relevante ernstige bijwerkingen hepatotoxiciteit, waaronder VOD/SOS (3,8%), hemorragie (9,9%), ernstige infectie (41,2%) en tumorlyssyndroom (1,5%). In monotherapieonderzoeken (onderzoeken 201/202/203) kwamen daarnaast ook infusiegerelateerde reacties (2,5%), trombocytopenie (21,7%) en neutropenie (34,3%) als klinisch relevante ernstige bijwerkingen voor. In het monotherapieonderzoek B1761031 kwamen infectie (30,0%), febrile neutropenie (22,0%), pyrexie (6,0%), hemorragie (4,0%), trombocytopenie (4,0%), anemie (2,0%) en tachycardie (2,0%) als klinisch relevante ernstige bijwerkingen voor.

De vaakst voorkomende bijwerkingen (>30%) in het combinatiebehandelingsonderzoek waren hemorragie en infectie. In monotherapieonderzoeken (onderzoeken 201/202/203) waren de vaakst voorkomende bijwerkingen (>30%) pyrexie, nausea, infectie, koude rillingen, hemorragie, braken, trombocytopenie, vermoeidheid, hoofdpijn, stomatitis, diarree, abdominale pijn en neutropenie. In het monotherapieonderzoek B1761031 waren de vaakst voorkomende bijwerkingen (>30%) infectie (50,0%), febrile neutropenie (40,0%) en hemorragie (32,0%).

De vaakst voorkomende ($\geq 1\%$) bijwerkingen die leidden tot permanente stopzetting in het combinatiebehandelingsonderzoek waren trombocytopenie, VOD, hemorragie en infectie. De vaakst voorkomende ($\geq 1\%$) bijwerkingen die leidden tot permanente stopzetting in monotherapieonderzoeken (onderzoeken 201/202/203) waren infectie, hemorragie, multi-orgaanfalen en VOD. De bijwerkingen die leidden tot permanente stopzetting in monotherapieonderzoek B1761031 waren infectie en pyrexie.

Getabuleerde lijst met bijwerkingen

De bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentiecategorie, gedefinieerd met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare

gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 5. Geselecteerde bijwerkingen bij patiënten die MYLOTARG kregen in combinatiebehandelingsonderzoek (ALFA-0701)**

Systeem/orgaanklasse Frequentie Voorkeursterm	MYLOTARG + daunorubicine + cytarabine (N=131)		daunorubicine + cytarabine (N=137)	
	Alle graden	Graad 3/4	Alle graden	Graad 3/4
	%	%	%	%
Infecties en parasitaire aandoeningen				
<i>Zeerv vaak</i>				
Infectie ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Bloedvataandoeningen				
<i>Zeerv vaak</i>				
Hemorragie ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Lever- en galaandoeningen				
<i>Vaak</i>				
Veno-occlusieve leverziekte ^c	4,6	2,3	1,5	1,5
Onderzoeken ***				
<i>Zeerv vaak</i>				
Hemoglobine verlaagd	100	86,2	100	89,7
Bloedplaatjes verlaagd	100	100	100	100
Leukocyten verlaagd	100	100	99,3	99,3
Lymfocyten (absolute) verlaagd	98,5	90,7	97,8	89,6
Neutrofielen verlaagd	97,7	96,1	98,5	97,0
Hyperglykemie	92,0	19,2	91,1	17,8
Aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd	89,2	14,0	73,9	9,0
Protrombinetijd verhoogd	84,8	3,3	89,1	0
Geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd	80,0	6,4	57,5	5,5
Alkalische fosfatase verhoogd	79,7	13,3	68,9	5,3
Alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd	78,3	10,9	81,3	15,7
Bloedbilirubine verhoogd	51,6	7,1	50,8	3,8
Hyperurikemie	32,5	2,6	28,5	0

Afkortingen: N=aantal patiënten; PT=voorkeursterm (*preferred term*)

*Inclusief gevallen met fatale afloop.

**In dit onderzoek naar nieuw gediagnosticeerde AML werden alleen geselecteerde veiligheidsgegevens verzameld.

***De frequentie is gebaseerd op laboratoriumwaarden (graad conform NCI CTCAE v4.03).

^a. Onder infectie vallen sepsis en bacteriëmie (53,4%), schimmelinfectie (15,3%), onderste-luchtweginfectie (5,3%), bacteriële infectie (9,2%), maag-darmstelselinfectie (8,4%), huidinfectie (2,3%) en andere infecties (28,4%).

^b. Onder hemorragie vallen centraal-zenuwstelselhemorragie (3,1%), bloeding van bovenste deel van maag-darmkanaal (33,6%), bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal (17,6%), subcutane bloeding (60,3%), overige bloeding (64,9%) en bloedneus (62,6%).

^c. Onder veno-occlusieve leverziekte vallen de volgende gemelde PT's: veno-occlusieve ziekte en veno-occlusieve leverziekte*.

Tabel 6. Bijwerkingen bij patiënten die MYLOTARG kregen in monotherapieonderzoeken* en in de postmarketingfase**

Systeem/orgaanklasse <i>Frequentie</i> Voorkeursterm	Alle graden %	Graad 3/4 %
Infecties en parasitaire aandoeningen		
<i>Zeer vaak</i>		
Infectie ^a	68,2	32,8
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
<i>Zeer vaak</i>		
Febriële neutropenie	19,1	11,6
Trombocytopenie ^b	48,4	48,0
Neutropenie ^c	30,3	29,2
Anemie ^d	27,1	24,2
Leukopenie ^c	26,7	26,7
<i>Vaak</i>		
Pancytopenie ^f	5,0	4,3
Lymfopenie ^g	3,6	3,2
Immuunsysteemaandoeningen		
<i>Vaak</i>		
Infusiegerelateerde reactie ^h	7,6	3,6
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
<i>Zeer vaak</i>		
Hyperglykemie ⁱ	11,2	6,9
Verminderde eetlust	27,1	6,1
<i>Vaak</i>		
Tumorlyssyndroom**	2,5	1,8
Zenuwstelselaandoeningen		
<i>Zeer vaak</i>		
Hoofdpijn	38,3	12,3
Hartaandoeningen		
<i>Zeer vaak</i>		
Tachycardie ^j	13,0	4,3
Bloedvataandoeningen		
<i>Zeer vaak</i>		
Hemorragie ^k	67,1	23,8
Hypotensie ^l	20,2	14,8
Hypertensie ^m	17,3	10,5
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
<i>Zeer vaak</i>		
Dyspneu ⁿ	27,4	12,6
<i>Niet bekend</i>		
Interstitiële pneumonie*		
Maagdarmsstelselaandoeningen		
<i>Zeer vaak</i>		
Braken	60,6	33,6
Diarree	33,9	14,8
Abdominale pijn ^o	33,2	7,2
Nausea	71,1	39,3
Stomatitis ^p	36,1	12,3
Constipatie	25,3	5,0
<i>Vaak</i>		
Ascites	2,9	0,4
Dyspepsie	8,7	1,1
Oesofagitis	1,8	0,7
<i>Niet bekend</i>		
Neutropene colitis*		
Lever- en galaandoeningen		
<i>Zeer vaak</i>		
Transaminasen verhoogd ^q	24,5	18,8
Hyperbilirubinemie ^r	13,0	10,5

Systeem/orgaanklasse Frequentie Voorkeursterm	Alle graden %	Graad 3/4 %
<i>Vaak</i>		
Veno-occlusieve leverziekte*	2,9	1,1
Hepatomegalie	2,5	0,7
Geelzucht	2,2	1,1
Leverfunctie afwijkend ^t	2,5	1,4
Gammaglutamyltransferase verhoogd	1,8	0,7
<i>Soms</i>		
Leverfalen**	0,4	0,4
Budd-Chiari-syndroom [#]	0,4	0,4
Huid- en onderhuidaandoeningen		
<i>Zeer vaak</i>		
Rash ^u	19,9	5,8
<i>Vaak</i>		
Erytheem ^v	9,4	2,2
Pruritus	5,4	0,4
Nier- en urinewegaandoeningen		
<i>Niet bekend</i>		
Hemorragische cystitis*		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
<i>Zeer vaak</i>		
Pyrexie ^w	82,7	52,3
Oedeem ^x	21,3	3,2
Vermoeidheid ^y	41,2	11,2
Koude rillingen	67,9	17,3
<i>Vaak</i>		
Multi-orgaanfalen**	2,2	1,8
Onderzoeken		
<i>Zeer vaak</i>		
Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd	16,6	7,2
<i>Vaak</i>		
Bloedalkalische fosfatase verhoogd	8,7	6,1

*Inclusief gevallen met fatale afloop.

**Inclusief bijwerkingen met fatale afloop in de postmarketing-setting.

***MYLOTARG bij de behandeling van gecombineerde AML (9 mg/m²) (onderzoeken 201/202/203).

[#]Afzonderlijke gevallen.

Afkorting: PT=voorkeursterm.

- a. Onder infectie vallen sepsis en bacteriëmie (25,6%), schimmelinfectie (10,5%), onderste-luchtweginfectie (13,0%), bovenste-luchtweginfectie (4,3%), bacteriële infectie (3,6%), virale infectie (24,2%), maag-darmstelselinfectie (3,3%), huidinfectie (7,9%) en andere infecties (19,5%). Postmarketing (frequentie niet bekend) schimmelinfecties van de longen, waaronder longmycose en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie*; en bacteriële infecties waaronder *Stenotrophomonas*-infectie, werden ook gemeld.
- b. Onder trombocytopenie vallen de volgende gemelde PT's: plaatjestelling verlaagd en trombocytopenie*.
- c. Onder neutropenie vallen de volgende gemelde PT's: neutropenie, granulocytopenie en neutrofielentelling verlaagd.
- d. Onder anemie vallen de volgende gemelde PT's: anemie en hemoglobine verlaagd.
- e. Onder leukopenie vallen de volgende gemelde PT's: leukopenie en leukocytentelling verlaagd.
- f. Onder pancytopenie vallen de volgende gemelde PT's: pancytopenie en beenmergfalen.
- g. Onder lymfopenie vallen de volgende gemelde PT's: lymfopenie en lymfocytentelling verlaagd.
- h. Onder infusiegerelateerde reacties vallen de volgende gemelde PT's: infusiegerelateerde reactie, urticaria, overgevoeligheid, bronchospasme, geneesmiddelenovergevoeligheid en urticaria op de injectieplaats[#].
- i. Onder hyperglykemie vallen de volgende gemelde PT's: hyperglykemie en bloedglucose verhoogd[#].
- j. Onder tachycardie vallen de volgende gemelde PT's: tachycardie, sinustachycardie, hartfrequentie verhoogd[#] en supraventriculaire tachycardie[#].
- k. Onder hemorragie vallen centraal-zenuwstelselhemorragie (5,1%), bloeding van bovenste deel van maag-darmkanaal (21,3%), bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal (15,2%), subcutane bloeding (28,5%), overige bloeding (32,9%) en bloedneus (28,5%).
- l. Onder hypotensie vallen de volgende gemelde PT's: hypotensie en bloeddruk verlaagd.
- m. Onder hypertensie vallen de volgende gemelde PT's: hypertensie en bloeddruk verhoogd.
- n. Onder dyspneu vallen de volgende gemelde PT's: dyspneu en inspanningskortademigheid.
- o. Onder abdominale pijn vallen de volgende gemelde PT's: abdominale pijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, abdominaal ongemak en buikgevoeligheid.

- p. Onder stomatitis vallen de volgende gemelde PT's: slijmvliesontsteking, orofaryngeale pijn, stomatitis, mondulceratie, orale pijn, orale mucosa-blaarvorming, afteuze stomatitis, tongulceratie, glossodynie, erytheem van mondslijmvlies, glossitis[#] en orofaryngeale blaarvorming[#].
- q. Onder transaminasen verhoogd vallen de volgende gemelde PT's: transaminasen verhoogd, hepatocellulair letsel, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase en leverenzym verhoogd.
- r. Onder hyperbilirubinemie vallen de volgende gemelde PT's: bloedbilirubine verhoogd en hyperbilirubinemie.
- s. Onder veno-occlusieve leverziekte vallen de volgende gemelde PT's: veno-occlusieve ziekte en veno-occlusieve leverziekte*[#].
- t. Onder leverfunctie afwijkend vallen de volgende gemelde PT's: leverfunctietests abnormaal en leverfunctie afwijkend.
- u. Onder rash vallen de volgende gemelde PT's: rash, dermatitis[#], dermatitis allergisch[#], bulleuze dermatitis, contactdermatitis, exfoliatieve dermatitis[#], geneesmiddelenruptie, pruritus allergisch[#] en rash erythema[#], rash vlekkelig[#], rash maculo-papuleus, rash papuleus, rash pruritus, rash vesiculair[#].
- v. Onder erytheem vallen de volgende gemelde PT's: erytheem op de katheterplaats, erytheem en infuusplaatserytheem[#].
- w. Onder pyrexie vallen de volgende gemelde PT's: pyrexie, lichaamstemperatuur verhoogd en hyperthermie.
- x. Onder oedeem vallen de volgende gemelde PT's: oedeem, gezichtsoedeem, oedeem perifeer, zwelling aangezicht, gegeneraliseerd oedeem en periorbitaal oedeem.
- y. Onder vermoeidheid vallen de volgende gemelde PT's: vermoeidheid, asthenie, lethargie en malaise.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hepatotoxiciteit, waaronder hepatische VOD/SOS

In het combinatiebehandelingsonderzoek werden gegevens over VOD en afwijkende leverlaboratoriumwaarden verzameld. Aanvullende karakterisering van hepatotoxische bijwerkingen wordt geleverd door de monotherapieonderzoeken.

In het combinatiebehandelingsonderzoek (N=131) werd VOD tijdens of na de behandeling gemeld bij 6 (4,6%) van de patiënten, 2 (1,5%) van deze reacties waren fataal (zie tabel 5). Vijf (3,8%) van deze VOD-reacties traden op binnen 28 dagen na een dosis gemtuzumab ozogamicine. Eén VOD-voorval trad meer dan 28 dagen na de laatste dosis gemtuzumab ozogamicine op. Een van deze voorvallen trad enkele dagen na de start van een HSCT-conditioneringsregime op. De mediane tijd van de laatste dosis gemtuzumab ozogamicine tot het ontstaan van VOD bedroeg 9 dagen (spreiding: 2-298 dagen). VOD werd ook gemeld bij 2 patiënten die MYLOTARG kregen als follow-upbehandeling na recidief van AML na chemotherapiebehandeling in de controlegroep van het combinatiebehandelingsonderzoek. Beide patiënten kregen VOD meer dan 28 dagen na de laatste dosis gemtuzumab ozogamicine. Eén van deze patiënten kreeg VOD 25 dagen na de daaropvolgende HSCT.

In het monotherapieonderzoek B1761031 werden voor geen enkele patiënt VOD-voorvallen gemeld. Eén (2,0%) patiënt had echter fataal capillairleksyndroom met symptomen die consistent zijn met VOD (ascites en hyperbilirubinemie). De voorvallen van hepatotoxiciteit van graad 3 waren gammaglutamyltransferase verhoogd (4,0%), alanineaminotransferase verhoogd (2,0%), aspartaataminotransferase verhoogd (2,0%), hypoalbuminemie (2,0%) en transaminasen verhoogd (2,0%). Er waren geen patiënten met hepatotoxiciteit van graad 4 of graad 5.

Gebaseerd op een analyse van potentiële risicofactoren, bij de volwassen patiënten die niet-gefractioneerde MYLOTARG als monotherapie kregen, hadden patiënten die vóór blootstelling aan gemtuzumab ozogamicine een HSCT hadden gekregen een 2,6 maal zo hoge kans (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 1,448; 4,769) op VOD als patiënten die vóór de behandeling met gemtuzumab ozogamicine geen HSCT hadden gekregen; patiënten die na de behandeling met gemtuzumab ozogamicine een HSCT hadden gekregen, hadden een 2,9 maal zo hoge kans (95%-BI: 1,502; 5,636) om VOD te ontwikkelen als patiënten die na de behandeling met gemtuzumab ozogamicine geen HSCT hadden gekregen; en patiënten die volgens de uitgangswaarden matige/ernstige leverinsufficiëntie hadden, hadden een 8,7 maal zo hoge kans (95%-BI: 1,879; 39,862) om VOD te ontwikkelen als patiënten die volgens de uitgangswaarden geen matige/ernstige leverinsufficiëntie hadden.

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op hepatotoxiciteit zoals aanbevolen in rubriek 4.4. Voor de behandeling van klachten of verschijnselen van hepatotoxiciteit kan het nodig zijn de dosis tijdelijk te onderbreken of MYLOTARG stop te zetten (zie rubriek 4.2).

Myelosuppressie

In het combinatiebehandelingsonderzoek bij patiënten met niet eerder behandelde *de novo* AML, die werden behandeld met gefractioneerde doses gemtuzumab ozogamicine in combinatie met chemotherapie, werden dalingen van graad 3/4 in leukocyten, neutrofielen en bloedplaatjes waargenomen bij respectievelijk 131 (100%), 124 (96,1%) en 131 (100%) patiënten.

Tijdens de inductiefase herstelde het aantal bloedplaatjes bij 109 (83,2%) en 99 (75,6%) patiënten tot tellingen van respectievelijk 50.000/mm³ en 100.000/mm³. De mediane tijd tot herstel van het aantal bloedplaatjes tot tellingen van 50.000/mm³ en 100.000/mm³ was respectievelijk 34 en 35 dagen. Tijdens consolidatiefase 1 herstelde het aantal bloedplaatjes bij 92 (94,8%) en 71 (73,2%) patiënten tot tellingen van respectievelijk 50.000/mm³ en 100.000/mm³. De mediane tijd tot herstel van het aantal bloedplaatjes tot tellingen van 50.000/mm³ en 100.000/mm³ was respectievelijk 32 en 35 dagen. Tijdens consolidatiefase 2 herstelde het aantal bloedplaatjes bij 80 (97,6%) en 70 (85,4%) patiënten tot tellingen van respectievelijk 50.000/mm³ en 100.000/mm³. De mediane tijd tot herstel van het aantal bloedplaatjes tot tellingen van 50.000/mm³ en 100.000/mm³ was respectievelijk 36,5 en 43 dagen.

Trombocytopenie met plaatjestellingen <50.000/mm³ die 45 dagen na de start van de behandeling aanhield bij patiënten met een respons (CR en onvolledig herstel van het aantal bloedplaatjes [CRp]) kwam voor bij 22 (20,4%) patiënten. Het aantal patiënten met persistente trombocytopenie bleef over de behandelingskuren ongeveer gelijk (8 [7,4%] patiënten in de inductiefase en 8 [8,5%] patiënten in consolidatiefase 1 en 10 [13,2%] patiënten in consolidatiefase 2).

Tijdens de inductiefase kenden 121 (92,4%) en 118 (90,1%) patiënten een gedocumenteerd herstel van het aantal neutrofielen tot een ANC van respectievelijk 500/mm³ en 1.000/mm³. De mediane tijd tot herstel van het aantal neutrofielen tot een ANC van 500/mm³ en 1.000/mm³ was 25 dagen. In consolidatiefase 1 van de behandeling herstelde het aantal neutrofielen bij 94 (96,9%) patiënten tot tellingen van 500/mm³ en bij 91 (94%) patiënten tot tellingen van 1.000/mm³. De mediane tijd tot herstel van het aantal neutrofielen tot een ANC van 500/mm³ en 1.000/mm³ was respectievelijk 21 en 25 dagen. In consolidatiefase 2 van de behandeling herstelde het aantal neutrofielen bij 80 (97,6%) patiënten tot tellingen van 500/mm³ en bij 79 (96,3%) patiënten tot tellingen van 1.000/mm³. De mediane tijd tot herstel van het aantal neutrofielen tot een ANC van 500/mm³ en 1.000/mm³ was respectievelijk 22 en 27 dagen.

In het combinatiebehandelingsonderzoek bij patiënten met niet eerder behandelde *de novo* AML, die werden behandeld met gefractioneerde doses gemtuzumab ozogamicine in combinatie met chemotherapie (N=131), hadden 102 (77,9%) patiënten ernstige infecties (graad ≥3) door alle oorzaken. Overlijden door septische shock in verband met de behandeling werd gemeld bij 1 (0,8%) patiënt. Fatale ernstige infectie werd gemeld bij 2 (1,53%) patiënten in de MYLOTARG-groep en 4 (2,92%) patiënten in de controlegroep.

In het combinatiebehandelingsonderzoek (N=131) werden bloedingen/hemorragische reacties van alle graden en graad 3/4 gemeld bij respectievelijk 118 (90,1%) en 27 (20,6%) patiënten. De vaakst voorkomende bloedingen/hemorragische reacties van graad 3 waren hematemes (3,1%), hemoptysis (3,1%) en hematurie (2,3%). Bloedingen/hemorragische reacties van graad 4 werden gemeld bij 4 (3,1%) patiënten (gastro-intestinale bloeding, hemorragie en alveolaire hemorragie [2 patiënten]). Fatale bloedingen/hemorragische reacties werden gemeld bij 3 (2,3%) patiënten (cerebraal hematoom, intracraniaal hematoom en subduraal hematoom).

In het monotherapieonderzoek B1761031 (N=50) werden infecties van graad 3/4 gemeld bij 10 (20%) patiënten. De vaakst (≥5,0%) gemelde infecties van graad 3/4 waren sepsis en pneumonie, elk bij 3 (6,0%) patiënten. Zes (6) (12,0%) patiënten hadden een infectie van graad 5 (sepsis bij 4 [8,0%] patiënten, atypische pneumonie en COVID-19-pneumonie, elk bij 1 [2,0%] patiënt). Bloedingen/hemorragische voorvallen van alle graden werden gemeld bij 16 (32,0%) patiënten. Hemorragische voorvallen van graad 3/4 kwamen voor bij 2 (4,0%) patiënten (maagbloeding van graad 3 en traumatische intracraniale bloeding van graad 4 elk bij 1 patiënt). Er werden geen fatale bloedingen/hemorragische voorvallen gemeld.

Voor de behandeling van patiënten met ernstige infectie, bloedingen/hemorragie of andere effecten van myelosuppressie, waaronder ernstige neutropenie of persistente trombocytopenie, kan het nodig zijn de dosistoediening van MYLOTARG uit te stellen of permanent te staken (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Immunogeniciteit

Net als bij alle therapeutische eiwitten bestaat er een mogelijkheid van immunogeniciteit.

In het monotherapieonderzoek B1761031 bij 50 volwassen patiënten met gerecidiveerde of refractaire CD33-positieve AML werden antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA, *Anti-Drug Antibody*) tegen MYLOTARG geëvalueerd met behulp van de elektrochemiluminescentiemethode (ECL). Voor patiënten van wie de ADA-monsters positief werden getest werd een celtest ontwikkeld om neutraliserende antilichamen (NAb, *Neutralizing Antibody*) tegen MYLOTARG te meten.

De incidentie van ADA en NAb bedroeg respectievelijk 6 (12,0%) en 1 (2,0%). De aanwezigheid van ADA had geen statistisch significant of klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van totaal hP67.6-antilichaam of geconjugeerde calicheamicine. Geen van de patiënten ondervond anafylaxie, overgevoeligheid of andere klinische gevolgen gerelateerd aan ADA. Er waren geen aanwijzingen dat de aanwezigheid van ADA een direct verband had met mogelijke veiligheidsproblemen.

De detectie van ADA's is sterk afhankelijk van de gevoeligheid en specificiteit van de test. De incidentie van antilichaam-positiviteit in een test kan door verschillende factoren worden beïnvloed, waaronder de testmethode, de concentratie gemtuzumab ozogamicine in het bloed, monsterbewerking, timing van de monsterafname, gelijktijdig gebruikte behandelingen en onderliggende ziekte. Daarom kan een vergelijking van de incidentie van antilichamen tegen gemtuzumab ozogamicine met de incidentie van antilichamen tegen andere producten misleidend zijn.

Pediatrische patiënten

Niet eerder behandelde AML

De veiligheid en werkzaamheid van MYLOTARG bij kinderen en adolescenten jonger dan 15 jaar met niet eerder behandelde AML zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

In het voltooide gerandomiseerde pediatrie fase 3-onderzoek AAML0531 (zie rubriek 5.1) van gemtuzumab ozogamicine gecombineerd met intensieve eerstelijnsbehandeling bij 1.063 nieuw gediagnosticeerde kinderen (93,7% van de patiënten <18 jaar) en jongvolwassenen (6,3% van de patiënten) met *de novo* AML in de leeftijd van 0 tot 29 jaar, was het veiligheidsprofiel ongeveer gelijk aan het profiel dat werd waargenomen in de andere onderzoeken met gemtuzumab ozogamicine gecombineerd met intensieve chemotherapie bij volwassen patiënten met *de novo* AML. De optimale dosis gemtuzumab ozogamicine voor kinderen is echter niet vastgesteld, omdat in onderzoek AAML0531 tijdens de tweede intensiveringsperiode na de tweede dosis gemtuzumab ozogamicine een grotere proportie patiënten in de groep met gemtuzumab ozogamicine een verlengde hersteltijd voor neutrofielen had (>59 dagen) dan in de comparatorgroep (21,0% versus 11,5%) en meer patiënten tijdens remissie overleden (5,5% versus 2,8%).

Gerecidiveerde of refractaire AML

De veiligheid en werkzaamheid van MYLOTARG bij kinderen met gerecidiveerde of refractaire AML zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.1 en 4.2).

De veiligheidsresultaten die werden waargenomen bij een systematische literatuurreview van onderzoeken waarin MYLOTARG werd geëvalueerd bij kinderen (zie rubriek 5.1), worden weergegeven in tabel 7.

Tabel 7. Veiligheidsresultaten van een systematische literatuurreview bij kinderen met geredivideerde of refractaire AML die MYLOTARG kregen

	Monotherapie						Combinatie ^a					
	Gefractioneerde ^b MYLOTARG			Niet-gefractioneerde ^b MYLOTARG			Gefractioneerde ^b MYLOTARG			Niet-gefractioneerde ^b MYLOTARG		
	Aantal onderzoeken	N per onderzoek (spreiding)	Percentage ^c (%)	Aantal onderzoeken	N per onderzoek (spreiding)	Percentage (%)	Aantal onderzoeken	N per onderzoek (spreiding)	Percentage (%)	Aantal onderzoeken	N per onderzoek (spreiding)	Percentage (%)
VOD	1	6	0	10	5; 30	6,8	2	3; 17	0	5	5; 84	4,4
VOD post-HSCT	Niet gerapporteerd			5	4; 14	19,1	2	3; 8	0	2	12; 28	14,7
Overlijden^d	1	6	0	4	6; 29	10,8	Niet gerapporteerd			3	5; 45	6,5
Infectie	5 onderzoeken; N per onderzoek (spreiding) 12-30; 28,4%						4 onderzoeken; N per onderzoek (spreiding) 12-84; 42,2%					
Myelosuppressie^e	Bijna alle patiënten (>90%) kregen myelosuppressie in de onderzoeken											

a: Wanneer MYLOTARG in combinatie werd gegeven, maakte cytarabine in 8 van de 9 onderzoeken deel uit van de onderzochte combinatie.
b: Gefractioneerde toediening betreft een dosis MYLOTARG van 3 mg/m² op dag 1, 4, 7. Niet-gefractioneerde toediening betreft MYLOTARG (totale dosis 1,8 mg/m² – 9 mg/m²) 2 maal gedurende een cyclus met ten minste 14 dagen ertussen.
c: De percentages in de onderzoeken werden geschat met behulp van weging van de omgekeerde variant met vaste effecten. De proporties werden omgezet met Freeman-Tukey dubbele boogsinus transformatie alvorens de onderzoeken te combineren en het geschatte gecombineerde percentage werd terug omgezet met het harmonische gemiddelde van de steekproefgroottes van de onderzoeken.
d: Binnen 30 dagen na de laatste dosis MYLOTARG.
e: Daar waar er een analyse werd uitgevoerd varieerde het mediane herstel (gedefinieerd als 20 x 10⁹/l of 50 x 10⁹/l voor bloedplaatjes en 0,5 x 10⁹/l voor neutrofielen) van 42-48 dagen voor bloedplaatjes en 30-37 dagen voor neutrofielen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er werden geen gevallen van overdosering met MYLOTARG gemeld in de klinische praktijk. Enkelvoudige doses hoger dan 9 mg/m² bij volwassenen werden niet getest. Behandeling van overdosering met MYLOTARG dient te bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, andere monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, ATC-code: L01FX02

Werkingsmechanisme

Gemtuzumab ozogamicine is een tegen CD33 gericht ADC. Gemtuzumab is een gehumaniseerd antilichaam van immunoglobuline klasse G, subtype 4 (IgG4) dat specifiek humaan CD33 herkent. Het antilichaamgedeelte bindt specifiek aan het CD33-antigeen, een sialinezuur-afhankelijk adhesie-eiwit dat zich op het oppervlak van myeloïde leukemische blastcellen en onrijpe normale cellen van de myelomonocytair cellijn bevindt, maar niet op normale hematopoëtische stamcellen. Het kleine molecuul, N-acetyl-gamma-calicheamicine, is een cytotoxisch, semisynthetisch natuurlijk product. N-acetyl-gamma-calicheamicine is covalent gebonden aan het antilichaam, via een AcBut (4-(4-acetylfoxy)butaan-1-yl)-linker. Niet-klinische gegevens wijzen erop dat de antikankeractiviteit van gemtuzumab ozogamicine het gevolg is van de binding van het ADC aan

kankercellen die CD33 tot expressie brengen, gevolgd door internalisatie van het ADC-CD33-complex en de intracellulaire afgifte van N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide via hydrolytische klieving van de linker. Activatie van N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide induceert breuken in dubbelstrengs DNA, waardoor vervolgens stilstand van de celcyclus en apoptotische celdood worden geïnduceerd.

Men neemt aan dat een hoog percentage CD33-antigene sites verzadigd moet zijn voor een maximale afgifte van calicheamicine aan leukemische blastcellen. In verschillende onderzoeken naar enkelvoudige middelen is de CD33-verzadiging na toediening van een dosis MYLOTARG gemeten bij patiënten met gerecidiveerde en refractaire AML. Over alle onderzoeken werd bijna maximale perifere verzadiging van CD33 waargenomen na toediening van een dosis MYLOTARG bij alle dosisniveaus van 2 mg/m² en hoger, hetgeen erop wijst dat een lagere dosis gemtuzumab ozogamicine voldoende is om alle beschikbare CD33-sites te binden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

ALFA-0701-onderzoek naar niet eerder behandelde patiënten met de novo AML

De werkzaamheid en veiligheid van MYLOTARG werden geëvalueerd in een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek waarin de toevoeging van MYLOTARG aan een standaard chemotherapie-inductieregime van daunorubicine en cytarabine (DA) werd vergeleken met alleen DA. Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname waren tussen 50 en 70 jaar oud en hadden niet eerder behandelde *de novo* AML (onderzoek ALFA-0701). Patiënten met acute promyelocytair leukemie (APL, AML3) en patiënten met AML voortkomend uit myelodysplastisch syndroom (MDS) of secundaire AML werden uitgesloten van het onderzoek.

Het primaire eindpunt was voorvalvrije overleving (EFS, *event-free survival*). De secundaire eindpunten waren CR- en CRp-percentages, recidiefvrije overleving (RFS, *relapse-free survival*) en veiligheid van de combinatie DA met of zonder MYLOTARG.

In totaal werden 271 patiënten gerandomiseerd in dit onderzoek, 135 naar inductiebehandeling van 3+7 DA plus gefractioneerde doses MYLOTARG van 3 mg/m²×3, en 136 naar 3+7 DA alleen (zie rubriek 4.2). Een tweede kuur van inductiebehandeling met DA maar zonder MYLOTARG, ongeacht de randomisatiegroep, was toegestaan. Patiënten uit beide groepen die de tweede kuur van inductiebehandeling niet kregen en geen CR bereikten na inductie konden een salvagekuur krijgen die bestond uit idarubicine, AraC en granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF).

Patiënten met CR of CRp kregen een consolidatiebehandeling met 2 behandelingskuren met DNR en AraC met of zonder MYLOTARG, volgens hun initiële randomisatie. Patiënten die remissie vertoonden, kwamen ook in aanmerking voor allogene transplantatie. Een interval van ten minste 2 maanden tussen de laatste dosis MYLOTARG en transplantatie werd aanbevolen.

Over het geheel genomen was de mediane leeftijd van patiënten 62 jaar (spreiding 50 tot 70 jaar) en de meeste patiënten (87,8%) hadden een ECOG-prestatiestatus (ECOG PS, *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) van 0 tot 1 als uitgangswaarde. De uitgangskarakteristieken waren evenwichtig tussen de behandelingsgroepen verdeeld, met als uitzondering het geslacht, omdat in de MYLOTARG-groep een hoger percentage mannen werd opgenomen (54,8%) dan in de 'alleen DA'-groep (44,1%). Over het geheel genomen hadden 59,0% en 65,3% van de patiënten een gedocumenteerde ziekte met gunstig/intermediair risico volgens de risicoclassificaties uit 2010 van respectievelijk het *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* en het *European LeukaemiaNet (ELN)*. CD33-expressie op AML-blastcellen, gemeten met behulp van flowcytometrie waarbij de lokale laboratoriumresultaten werden geharmoniseerd, werd bepaald bij 194/271 (71,6%) patiënten uit het gehele onderzoek. Weinig patiënten (13,7%) hadden een lage CD33-expressie (minder dan 30% blastcellen).

Het onderzoek behaalde zijn primaire doelstelling, het aantonen dat wanneer MYLOTARG in gefractioneerde doses (3 mg/m²×3 doses) wordt toegevoegd aan standaard inductie-chemotherapie voor patiënten met niet eerder behandelde *de novo* AML dit leidt tot een statistisch significante en klinisch belangrijke verbetering in de EFS. De mediane EFS was 17,3 maanden (95%-BI: 13,4; 30,0) in de MYLOTARG-groep versus 9,5 maanden (95%-BI: 8,1; 12,0) in de ‘alleen DA’-groep; hazard ratio (HR) 0,562 (95%-BI: 0,415; 0,762); 2-zijdige p=0,0002 volgens log-ranktoets.

Werkzaamheidsgegevens van het ALFA-0701-onderzoek worden samengevat in tabel 8 en de Kaplan-Meier-plot voor de EFS is weergegeven in figuur 1.

Tabel 8. Werkzaamheidsresultaten van onderzoek ALFA-0701 (mITT populatie)

	MYLOTARG + daunorubicine + cytarabine	daunorubicine + cytarabine
Voorvalvrije overleving (door onderzoeker)	N=135	N=136
Aantal voorvallen, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Mediane EFS in maanden [95%-BI] ^a	17,3 [13,4; 30,0]	9,5 [8,1; 12,0]
2-jaarlijkse EFS-probabiliteit [95%-BI] ^b	42,1 [32,9; 51,0]	18,2 [11,1; 26,7]
3-jaarlijkse EFS-probabiliteit [95%-BI] ^b	39,8 [30,2; 49,3]	13,6 [5,8; 24,8]
Hazard ratio [95%-BI] ^c	0,562 [0,415; 0,762]	
p-waarde ^d	0,0002	
Recidiefvrije overleving (door onderzoeker)	N=110	N=100
Aantal voorvallen, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Mediane RFS in maanden [95%-BI] ^a	28,0 (16,3; NG)	11,4 (10,0; 14,4)
Hazard ratio [95%-BI] ^c	0,526 [0,362; 0,764]	
p-waarde ^d	0,0006	
Totale overleving	N=135	N=136
Aantal overlijdensgevallen, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Mediane OS in maanden [95%-BI] ^a	27,5 [21,4; 45,6]	21,8 [15,5; 27,4]
Hazard ratio [95%-BI] ^c	0,807 [0,596; 1,093]	
p-waarde ^d	0,1646	
Responspercentage (door onderzoeker)	N=135	N=136
Totale respons % [95%-BI] ^c	81,5 [73,89; 87,64]	73,5 (65,28; 80,72)
CR	70,4	69,9
CRp	11,1	3,7
Risicoverschil [95%-BI] ^f	7,95 [-3,79; 19,85]	
p-waarde ^g	0,1457	

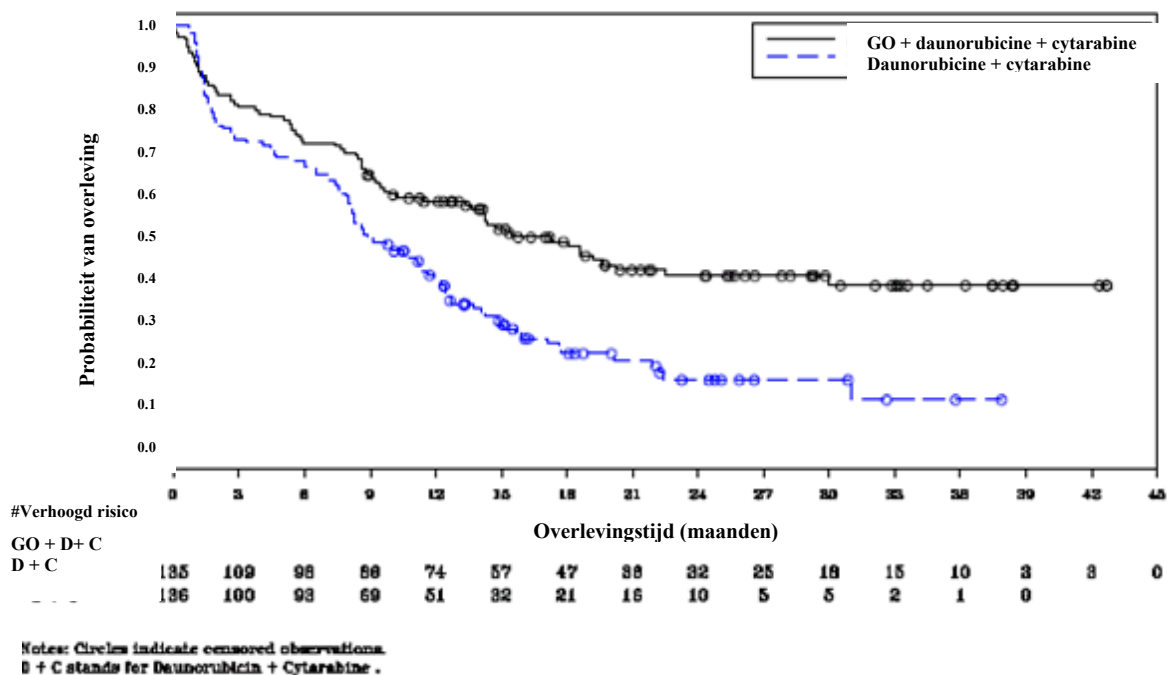
Gebaseerd op de primaire definitie van EFS: gegevens van voorvallen (falen van de inductie, recidief of overlijden) vastgesteld door beoordeling door de onderzoeker.

In de mITT-populatie zaten alle patiënten die gerandomiseerd waren, tenzij de toestemming vóór de start van de behandeling werd ingetrokken. Deze populatie werd geanalyseerd volgens de initiële randomisatiegroep.

Afkortingen: CR=complete remissie; CRp=complete remissie met incompleet herstel van aantal bloedplaatjes; BI=betrouwbaarheidsinterval; EFS=*event-free survival*, voorvalvrije overleving; mITT=*modified intent-to-treat*, gemodificeerde intent-to-treat; n=aantal; N=aantal; NG= kan niet worden geschat; OS=*overall survival*, totale overleving; RFS=*relapse-free survival*, recidiefvrije overleving.

- Mediaan geschat met de Kaplan-Meier-methode; BI gebaseerd op de Brookmeyer-Crowley-methode met log-log-transformatie.
- Geschat met de Kaplan-Meier-curve. Probabiliteit (%) berekend met de product-limietmethode; BI berekend uit de log-log-transformatie van de probabiliteit van overleving, met toepassing van een normale benadering en de Greenwood-formule.
- Gebaseerd op het ‘Cox proportional hazards’-model versus daunorubicine + cytarabine.
- 2-zijdige p-waarde van de log-ranktoets.
- Respons gedefinieerd als CR+CRp.
- Totaal responsverschil; BI gebaseerd op de methode van Santner en Snell.
- Gebaseerd op Fisher’s exacte toets.

Figuur 1. Kaplan-Meier-plot van voorvalvrije overleving volgens beoordeling van de onderzoeker, uit onderzoek ALFA-0701 (mITT-populatie)



Afkortingen: C=cytarabine; D=daunorubicine; GO=gemtuzumab ozogamicine; mITT=modified intent-to-treat, gemodificeerde intent-to-treat.

Gebruik bij AML met ongunstige cytogenetische risicokenmerken

In analyses van subgroepen in ALFA-0701 verbeterde de toevoeging van MYLOTARG aan standaard combinatie-chemotherapie de EFS niet in de subgroep van patiënten met ongunstige cytogenetische risicokenmerken (HR 1,11; 95%-BI: 0,63; 1,95). EFS en OS, geanalyseerd naar cytogenetische risicoclassificatie en cytogenetische/moleculaire risicoclassificatie, worden weergegeven in tabel 9 en tabel 10 hieronder.

Tabel 9. Voorvalvrije overleving (EFS) volgens beoordeling van de onderzoeker per AML-risicoclassificatie, uit onderzoek ALFA-0701 (mITT-populatie)

	MYLOTARG + daunorubicine + cytarabine	daunorubicine + cytarabine
Cytogenetica (gunstig/intermediair), N	94	95
Aantal voorvallen, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Mediane EFS in maanden [95%-BI] ^a	22,5 [15,5; NG]	11,6 [8,3; 13,7]
Hazard ratio [95%-BI] ^b	0,460 [0,313; 0,676]	
p-waarde ^c	<0,0001	
Cytogenetica (ongunstig), N	27	30
Aantal voorvallen, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Mediane EFS in maanden [95%-BI] ^a	4,5 [1,1; 7,4]	2,8 [1,6; 8,7]
Hazard ratio [95%-BI] ^b	1,111 [0,633; 1,949]	
p-waarde ^c	0,7151	
ELN (gunstig/intermediair), N	86	91
Aantal voorvallen, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Mediane EFS in maanden [95%-BI] ^a	22,5 [15,5; NG]	12,2 [8,5; 14,3]
Hazard ratio [95%-BI] ^b	0,485 [0,325; 0,724]	
p-waarde ^c	0,0003	

Opm.: Cirkels geven gecensureerde waarnemingen aan
D + C staat voor Daunorubicine + cytarabine

	MYLOTARG + daunorubicine + cytarabine	daunorubicine + cytarabine
ELN (slecht/ongunstig), N	37	36
Aantal voorvallen, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Mediane EFS in maanden [95%-BI] ^a	7,4 [3,7; 14,3]	4,0 [1,7; 8,6]
Hazard ratio [95%-BI] ^b	0,720 [0,430; 1,205]	
p-waarde ^c	0,2091	

Het ALFA-0701-onderzoek was niet opgezet om de voordelen van MYLOTARG prospectief in subgroepen te evalueren: de analyses worden uitsluitend voor beschrijvende doeleinden weergegeven.

Gebaseerd op de primaire definitie van EFS: gegevens van voorvallen (falen van de inductie, recidief of overlijden) vastgesteld door beoordeling door de onderzoeker.

In de mITT-populatie zaten alle patiënten die gerandomiseerd waren, tenzij de toestemming vóór de start van de behandeling werd ingetrokken. Deze populatie werd geanalyseerd volgens de initiële randomisatiegroep.

Afkortingen: AML=acute myeloïde leukemie; BI=betrouwbaarheidsinterval; EFS=*event-free survival*, voorvalvrije overleving; ELN=European LeukaemiaNet; mITT=*modified intent-to-treat*, gemodificeerde intent-to-treat; n=aantal; N=aantal; NG=kan niet worden geschat.

a. Mediaan geschat met de Kaplan-Meier-methode; BI gebaseerd op de Brookmeyer-Crowley-methode met log-log-transformatie.

b. Gebaseerd op het 'Cox proportional hazards'-model versus daunorubicine + cytarabine.

c. 2-zijdige p-waarde van de log-ranktoets.

Tabel 10. Totale overleving (OS) per AML-risicoclassificatie uit onderzoek ALFA-0701 (mITT-populatie)

	MYLOTARG + daunorubicine + cytarabine	daunorubicine + cytarabine
Cytogenetica (gunstig/intermediair), N	94	95
Aantal overlijdensgevallen, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
Mediane OS in maanden [95%-BI] ^a	38,6 [24,4; NG]	26,0 [18,9; 39,7]
Hazard ratio [95%-BI] ^b	0,747 [0,511; 1,091]	
p-waarde ^c	0,1288	
Cytogenetica (ongunstig), N	27	30
Aantal overlijdensgevallen, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
Mediane OS in maanden [95%-BI] ^a	12,0 [4,2; 14,2]	13,5 [9,4; 27,3]
Hazard ratio [95%-BI] ^b	1,553 [0,878; 2,748]	
p-waarde ^c	0,1267	
ELN (gunstig/intermediair), N	86	91
Aantal overlijdensgevallen, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
Mediane OS in maanden [95%-BI] ^a	45,6 [25,5; NG]	26,9 [19,3; 46,5]
Hazard ratio [95%-BI] ^b	0,730 [0,489; 1,089]	
p-waarde ^c	0,1216	
ELN (slecht/ongunstig), N	37	36
Aantal overlijdensgevallen, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
Mediane OS in maanden [95%-BI] ^a	13,2 [7,0; 18,5]	13,5 [10,8; 19,8]
Hazard ratio [95%-BI] ^b	1,124 [0,677; 1,867]	
p-waarde ^c	0,6487	

Het ALFA-0701-onderzoek was niet opgezet om de voordelen van MYLOTARG prospectief in subgroepen te evalueren: de analyses worden uitsluitend voor beschrijvende doeleinden weergegeven.

In de mITT-populatie zaten alle patiënten die gerandomiseerd waren, tenzij de toestemming vóór de start van de behandeling werd ingetrokken. Deze populatie werd geanalyseerd volgens de initiële randomisatiegroep.

Afkortingen: AML=acute myeloïde leukemie; BI=betrouwbaarheidsinterval; ELN=European LeukaemiaNet; mITT=*modified intent-to-treat*, gemodificeerde intent-to-treat; n=aantal; N=aantal; NG=kan niet worden geschat; OS=*overall survival*, totale overleving.

a. Mediaan geschat met de Kaplan-Meier-methode; BI gebaseerd op de Brookmeyer-Crowley-methode met log-log-transformatie.

b. Gebaseerd op het 'Cox proportional hazards'-model versus daunorubicine + cytarabine.

c. 2-zijdige p-waarde van de log-ranktoets.

Pediatrische patiënten

Eerder onbehandelde AML

In een gerandomiseerd onderzoek (COG AAML0531) waarin standaard chemotherapie alleen of gecombineerd met MYLOTARG werd beoordeeld bij 1.063 nieuw gediagnosticeerde kinderen met AML (93,7% van de patiënten <18 jaar) en jongvolwassenen (6,3% van de patiënten), met een gemiddelde leeftijd van 8,9 jaar (spreiding: 0-29 jaar), werden patiënten met *de novo* AML willekeurig toegewezen aan ofwel standaard 5 kuren alleen chemotherapie of dezelfde chemotherapie met 2 doses MYLOTARG (3 mg/m²/dosis) eenmaal toegediend in inductiekuur 1 en eenmaal in intensiveringskuur 2. Het onderzoek liet zien dat toevoeging van MYLOTARG aan intensieve chemotherapie de EFS verbeterde (3 jaar: 50,6% versus 44,0%; HR 0,838; 95%-BI: 0,706; 0,995; p=0,0431) bij *de novo* AML dankzij een verlaagd risico op recidief, met een trend naar een langere OS in de MYLOTARG-groep die niet statistisch significant was (3 jaar: 72,4% versus 67,6%; HR 0,904; 95%-BI: 0,721; 1,133; p=0,3799). Er werd echter ook verhoogde toxiciteit (postremissie-toxische mortaliteit) waargenomen bij patiënten met laag-risico-AML, wat toe te schrijven was aan de verlengde neutropenie die optrad na het krijgen van gemtuzumab ozogamicine tijdens intensiveringskuur 2 (zie rubriek 4.2 en 4.8). In totaal overleden 29 (5,5%) patiënten in de MYLOTARG-groep en 15 (2,8%) patiënten in de comparatorgroep tijdens de remissie. De optimale dosis gemtuzumab ozogamicine voor kinderen werd daarom niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Gerecidiveerde of refractaire AML

Een systematische literatuurreview van onderzoeken werd uitgevoerd waarin MYLOTARG werd geëvalueerd bij kinderen met gerecidiveerde of refractaire AML. De literatuurreview omvatte 454 patiënten die MYLOTARG kregen als monotherapie (enkelvoudige of gefractioneerde toediening) of combinatiebehandeling, uit 16 gepubliceerde artikelen en de US Expanded Access Study (zie rubriek 4.8). De mediane onderzoeksgrootte was 15 patiënten, met een spreiding van 5-105 patiënten. De algehele minimale en maximale leeftijden lagen tussen de 0 jaar en 22,3 jaar, met een algehele mediane leeftijd van 8,7 jaar op het moment van de behandeling.

De meeste onderzoeken werden uitgevoerd in een 'compassionate use'-setting (70,6%). MYLOTARG werd gegeven als monotherapie in 47,1% van de onderzoeken, als onderdeel van een combinatie in 23,5% van de onderzoeken en in beide settings in 29,4% van de onderzoeken. De totale dosering van MYLOTARG varieerde van 1,8 mg/m² tot 9 mg/m². Wanneer MYLOTARG in combinatie werd gegeven, werd in 8 van de 9 onderzoeken een regime op basis van cytarabine gebruikt. In 23,5% van de onderzoeken kregen de meeste patiënten gefractioneerde doses MYLOTARG (3 mg/m² op dag 1, 4, 7), terwijl in 35,3% van de onderzoeken doses hoger dan 3 mg/m² werden gegeven. MYLOTARG werd in de meeste onderzoeken (82,4%) gegeven als inductiebehandeling.

Met MYLOTARG als monotherapie bedroeg het responspercentage (CR/CRp/CRi; gewogen gemiddelde in onderzoeken) 33,3% bij gefractioneerde toediening (1 onderzoek) en 24,3% bij niet-gefractioneerde toediening (9 onderzoeken). In de combinatiesetting bedroeg het responspercentage 49,0% bij niet-gefractioneerd MYLOTARG (3 onderzoeken) en 38,8% bij gefractioneerd MYLOTARG (2 onderzoeken).

De veiligheidsinformatie over myelosuppressie, infecties, algehele VOD, VOD post-HSCT en overlijden, hetgeen bekende bijwerkingen zijn voor MYLOTARG (zie rubriek 4.8 en tabel 7), werd verkregen uit de literatuur.

Beperkingen van deze analyse zijn de kleine steekproefgrootte van sommige onderzoeken, de heterogeniteit van de onderzoeken en het gebrek aan controlegegevens in deze setting.

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van MYLOTARG op het gecorrigeerde QT-interval werd geëvalueerd in monotherapieonderzoek B1761031, bij 50 volwassen patiënten met gerecidiveerde of refractaire

CD33-positieve AML. Bij therapeutische plasmaconcentraties was de grootste gemiddelde afwijking van het QTcF-interval ten opzichte van de uitgangswaarde 5,10 msec (90%-BI: 2,15; 8,06 msec). Er waren geen patiënten met een maximale QTcF-toename ten opzichte van de uitgangswaarde van >60 msec en geen van de patiënten had een QTcF >480 msec. Eén (1) voorval van atriale fibrillatie (graad 3) en één voorval van supraventriculaire tachycardie (graad 3) kwamen voor bij dezelfde patiënt. Er zijn geen hartgeleidingsbijwerkingen van graad 4 of graad 5 gemeld.

Gebaseerd op de concentratie-QTc-intervalanalyse bedroeg de verwachte mediane afwijking in QTcF ten opzichte van de uitgangswaarde voor totaal hP67.6-antilichaam 0,842 msec (95%-BI: -1,93; 3,51 msec) bij een gemiddelde waargenomen plasma-C_{max}. Voor niet-geconjugeerde calicheamicine was de verwachte mediane afwijking in QTcF ten opzichte van de uitgangswaarde 0,602 msec (95%-BI: -2,17; 2,72 msec) bij een bij benadering waargenomen plasma-C_{max} na toediening bij het aanbevolen doseringsregime van MYLOTARG.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gemtuzumab ozogamicine is een antilichaam-geneesmiddel-conjugaat (ADC) dat is samengesteld uit een tegen CD33 gericht monoklonaal antilichaam (hP67.6) dat covalent gebonden is aan het cytotoxische middel N-acetyl-gamma-calicheamicine. De farmacokinetiek van gemtuzumab ozogamicine wordt beschreven door het meten van de farmacokinetische kenmerken van het antilichaam (hP67.6) en van de geconjugeerde en niet-geconjugeerde calicheamicine-derivaten.

Klinische farmacokinetische gegevens werden verzameld na een monotherapie-doseringsregime (3 mg/m² tot één injectieflacon van 5 mg op dag 1, 4, 7) van MYLOTARG. Blootstellingen zoals gemeten met geometrisch gemiddelde AUC₃₃₆ en C_{max} na meerdere doses voor geconjugeerde calicheamicine en totaal hP67.6-antilichaam waren respectievelijk 461.500 pg·u/ml en 11.740 pg/ml, en 26.820 ng·u/ml en 585,6 ng/ml. De farmacokinetische gegevens voor niet-geconjugeerde calicheamicine worden niet weergegeven vanwege problemen met instabiliteit in plasma.

Distributie

In vitro is N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide voor ongeveer 97% gebonden aan humane plasma-eiwitten. *In vitro* is N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide een substraat van P-glycoproteïne (P-gp). Bij patiënten was het totale distributievolume van hP67.6-antilichaam (de som van V1 [13,0 l] en V2 [6,91 l]) ongeveer 20 l.

Biotransformatie

De primaire metabole route van gemtuzumab ozogamicine is waarschijnlijk de hydrolytische vrijmaking van N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide. *In-vitro*-onderzoeken hebben laten zien dat N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide extensief gemetaboliseerd wordt, vooral via niet-enzymatische reductie van de disulfidecomponent. De activiteit (cytotoxiciteit) van de resulterende metabolieten is naar verwachting significant verzwakt.

Interacties met andere geneesmiddelen

Effect van andere geneesmiddelen op gemtuzumab ozogamicine

In vitro wordt N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide voornamelijk gemetaboliseerd via niet-enzymatische reductie. Daarom is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van gemtuzumab ozogamicine met remmers of inductoren van cytochroom P450- (CYP-) of uridinedifosfaatglucuronosyltransferase- (UGT-) geneesmiddelmetaboliserende enzymen de blootstelling aan N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide verandert.

Gebaseerd op farmacokinetische populatieanalyses wordt niet verwacht dat de combinatie van gemtuzumab ozogamicine met hydroxyureum, DNR en AraC klinisch belangrijke veranderingen in de farmacokinetiek van hP67.6 of niet-geconjugerd calicheamicine veroorzaakt.

Effect van gemtuzumab ozogamicine op andere geneesmiddelen

Effect op CYP-substraten

In vitro hadden N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide en gemtuzumab ozogamicine een laag potentieel om de activiteit van CYP1A2, CYP2A6 (alleen getest met gemtuzumab ozogamicine), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4/5 te remmen in klinisch relevante concentraties. *In vitro* hadden N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide en gemtuzumab ozogamicine een laag potentieel om de activiteit van CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4 te induceren in klinisch relevante concentraties.

Effect op UGT-substraten

In vitro had N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide een laag potentieel om de activiteit van UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7 te remmen in klinisch relevante concentraties.

Effect op substraten van geneesmiddeltransportereiwitten

In vitro had N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide een laag potentieel om in klinisch relevante concentraties de activiteit te remmen van P-gp, het borstkankerresistentieeiwit (*breast cancer resistance protein*, BCRP), de galzuuruitscheidingspomp (*bile salt export pump*, BSEP), multidrug-resistentie-eiwit (*multidrug resistance associated protein*, MRP) 2, multidrug en toxine-extrusietransporteiwit (*multidrug and toxin extrusion protein*, MATE)1 en MATE2K, organische-anionentransporteiwit (OAT)1 en OAT3, organische-kationentransporteiwit (OCT)1 en OCT2 en organische-anionentransporterend polypeptide (OATP)1B1 en OATP1B3.

Effect op gelijktijdig toegediende chemotherapeutische middelen

Gebaseerd op farmacokinetische populatieanalyses wordt niet verwacht dat de combinatie van gemtuzumab ozogamicine met DNR en AraC klinisch belangrijke veranderingen in de farmacokinetiek van deze middelen veroorzaakt.

Eliminatie

De farmacokinetiek van gemtuzumab ozogamicine werd goed gekarakteriseerd met een 2-compartimentenmodel met lineaire en tijdsafhankelijke klaringscomponenten. Bij 50 patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML bedroeg de klaring van totaal hP67.6-antilichaam 0,288 l/u na een monotherapie doseringsregime (3 mg/m² tot één injectieflacon van 5 mg op dag 1, 4, 7) van MYLOTARG en werd de terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) geschat op 96,6 uur.

Farmacokinetiek in specifieke groepen proefpersonen of patiënten

Leeftijd, ras en geslacht

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse hadden leeftijd, ras en geslacht geen significante invloed op de beschikbaarheid van gemtuzumab ozogamicine.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen formele onderzoeken naar de farmacokinetiek van gemtuzumab ozogamicine uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse wordt niet verwacht dat de klaring van gemtuzumab ozogamicine (hP67.6-antilichaam en niet-geconjugeerd calicheamicine) beïnvloed wordt door een status van lichte leverinsufficiëntie, zoals gedefinieerd door de *National Cancer Institute*

Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG). In de analyse waren 405 patiënten opgenomen in de volgende NCI ODWG-categorieën voor de leverinsufficiëntiestatus: licht (B1, n=58 en B2, n=19), matig (C, n=6) en normale leverfunctie (n=322) (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen formele onderzoeken naar de farmacokinetiek van gemtuzumab ozogamicine uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse met 406 patiënten was de klaring van gemtuzumab ozogamicine bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CL_{cr}] 60-89 ml/min; n=149) of matige nierinsufficiëntie (CL_{cr} 30-59 ml/min; n=47) ongeveer gelijk aan de klaring bij patiënten met een normale nierfunctie ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min; n=209). De farmacokinetiek van gemtuzumab ozogamicine is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

De resultaten van de populatiemodellering lieten zien dat het farmacokinetische gedrag van gemtuzumab ozogamicine (hP67.6-antilichaam en niet-geconjugerd calicheamicine) bij volwassen en pediatriese AML-patiënten vergelijkbaar is na het doseringsregime van 9 mg/m².

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosis

De belangrijkste toxiciteiten traden op in de lever, het beenmerg en lymfoïde organen, hematologische parameters (verlaagde massa rode bloedcellen en leukocytentellingen, vooral lymfocyten), nieren, ogen en mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen. Effecten op de lever, nieren en mannelijke voortplantingsorganen bij ratten, en op lymfoïde weefsels bij apen (voor ratten ongeveer 18 maal en voor apen ongeveer 36 maal de klinische blootstelling bij mensen na de derde humane dosis van 3 mg/m², gebaseerd op de AUC_{168}) waren niet reversibel. De effecten op de vrouwelijke voortplantingsorganen en de ogen bij apen waren schadelijk in een 12 weken durend onderzoek (respectievelijk ongeveer 193 en 322 maal de klinische blootstelling bij mensen na de derde humane dosis van 3 mg/m², gebaseerd op de AUC_{168}). De relevantie van de irreversibele bevindingen bij dieren voor de mens is onduidelijk. Er zijn geen effecten op het zenuwstelsel waargenomen bij dieren na toediening van MYLOTARG. Er zijn met andere antilichaam-calicheamicine-conjugaten veranderingen in het zenuwstelsel vastgesteld bij ratten.

Genotoxiciteit

Gemtuzumab ozogamicine is clastogeen gebleken. Dit is consistent met de bekende inductie van DNA-breuken door calicheamicine en andere enediynen-antitumorantibiotica. N-acetyl-gamma-calicheamicine-DMH (het vrijgemaakte cytotoxine) is mutageen en clastogeen gebleken.

Carcinogeniciteit

Er zijn geen formele onderzoeken naar carcinogeniciteit uitgevoerd met gemtuzumab ozogamicine. In onderzoeken naar toxiciteiten ontwikkelden ratten preneoplastische laesies (minimale tot licht-ovale celhyperplasie) in de lever bij ongeveer 54 maal de klinische blootstelling bij mensen na de derde humane dosis van 3 mg/m², gebaseerd op de AUC_{168} . Er werden geen preneoplastische of neoplastische laesies waargenomen bij apen tot ongeveer 115 maal de klinische blootstelling bij mensen na de derde humane dosis van 3 mg/m², gebaseerd op de AUC_{168} . De relevantie van deze bevindingen bij dieren voor de mens is onduidelijk.

Reproductietoxiciteit

In een onderzoek naar de vruchtbaarheid van vrouwtjesratten werden iets lagere aantallen corpora

lutea en verhoogde embryoletaliteit waargenomen in aanwezigheid van maternale toxiciteit (ongeveer 9,7 maal de klinische blootstelling bij mensen na de derde humane dosis van 3 mg/m², gebaseerd op de AUC₁₆₈). Er werden effecten op het voortplantingsstelsel van vrouwelijke apen waargenomen in een 12 weken durend onderzoek (atrofie van de eierstokken, eileiders, uterus en cervix; ongeveer 193 maal de klinische blootstelling bij mensen na de derde humane dosis van 3 mg/m²).

In een onderzoek naar de mannelijke vruchtbaarheid van mannetjesratten waren de effecten op de mannelijke reproductie lagere aantallen spermatogonia en spermatoocyten, afnames van testiculaire spermatoïden en epididymaal sperma, vacuolisering van de nucleus in spermatoïden en/of het verschijnen van reuscellen. Aanvullende bevindingen waren effecten op de testes, epididymides en borstklier, en op de vruchtbaarheid. Wanneer mannetjesratten na een periode van 9 weken zonder toediening weer paarden, waren de effecten op sperma en vruchtbaarheid erger, maar er was een gedeeltelijk herstel van de lagere aantallen spermatogonia en spermatoocyten in de testes. Effecten op de voortplantingsorganen van mannetjesratten waren gedeeltelijk reversibel of niet reversibel (zie rubriek 4.6). Er werden effecten op de mannelijke voortplantingsorganen (testes, epididymides, vesiculae seminales) waargenomen bij apen bij ongeveer 66 maal de klinische blootstelling bij mensen na de derde humane dosis van 3 mg/m².

In een onderzoek naar embryo-foetale toxiciteit werden een lager foetaal lichaamsgewicht, hogere incidentie van foetale golvende ribben en een lagere incidentie van foetale skeletossificatie waargenomen. Verhoogde embryoletaliteit en foetale morfologische afwijkingen waren misvormingen van de vingers, afwezigheid van de aortaboog, afwijkingen in de lange botten in de voorpoten, misvormde scapula, afwezigheid van een vertebraal centrum en aan elkaar vastgegroeide sternbrae. Verhoogde embryoletaliteit werd ook waargenomen in aanwezigheid van maternale toxiciteit. De laagste dosis met embryo-foetale effecten kwam overeen met 9,7 maal de klinische blootstelling bij mensen na de derde humane dosis van 3 mg/m², gebaseerd op de AUC₁₆₈ (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dextran 40
Sucrose
Natriumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat
Dinatriumwaterstoffosfaat watervrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

5 jaar

Gereconstitueerde en verdunde oplossing

Bescherm de gereconstitueerde en verdunde MYLOTARG-oplossingen tegen licht. De oplossingen dienen onmiddellijk te worden gebruikt. De gereconstitueerde of verdunde oplossing niet in de vriezer bewaren.

Indien het product niet onmiddellijk gebruikt kan worden:

- Na reconstitutie kan de oorspronkelijke injectieflacon gedurende maximaal 16 uur worden bewaard in een koelkast (2°C-8°C) of gedurende maximaal 3 uur bij kamertemperatuur (beneden 30°C).
- De verdunde oplossing kan gedurende maximaal 18 uur worden bewaard in een koelkast (2°C-8°C) en gedurende maximaal 6 uur bij kamertemperatuur (beneden 30°C). De toegestane tijd bij kamertemperatuur (beneden 30°C) is inclusief de tijd die nodig is voor het bereiden van de verdunde oplossing, het op kamertemperatuur laten komen, indien nodig, en de toediening aan de patiënt. De maximale tijd vanaf het bereiden van de verdunde oplossing tot en met de toediening mag niet langer zijn dan 24 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige injectieflacon van type 1-glas, met butylrubberen stop en krimpzegel met flip-off dop, met daarin 5 mg gemtuzumab ozogamicine.

Elke doos bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik een geschikte aseptische techniek voor reconstitutie en verdunning. MYLOTARG is lichtgevoelig en dient tijdens de reconstitutie, verdunning en toediening te worden beschermd tegen ultraviolet licht.

Reconstitutie

- Bereken de benodigde dosis (mg) MYLOTARG.
- Laat de injectieflacon vóór reconstitutie in ongeveer 5 minuten op kamertemperatuur (beneden 30°C) komen. Reconstitueer elke injectieflacon van 5 mg met 5 ml water voor injecties, zodat u een oplossing van 1 mg/ml gemtuzumab ozogamicine voor eenmalig gebruik verkrijgt.
- Draai de injectieflacon voorzichtig rond om het oplossen te bevorderen. Niet schudden.
- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing op deeltjes en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing kan kleine, witte tot gebroken witte, ondoorzichtige tot doorzichtige, en amorfe tot vezelachtige deeltjes bevatten.
- MYLOTARG bevat geen bacteriostatische conserveringsmiddelen.
- Indien de gereconstitueerde oplossing niet onmiddellijk gebruikt kan worden, kan hij gedurende maximaal 16 uur in de oorspronkelijke injectieflacon worden bewaard in een koelkast (2°C-8°C) of gedurende maximaal 3 uur bij kamertemperatuur (beneden 30°C). Beschermen tegen licht en niet in de vriezer bewaren.

Verdunning

- Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing dat nodig is om de juiste dosis in overeenstemming met de lichaamsoppervlakte van de patiënt te verkrijgen. Trek deze hoeveelheid op uit de injectieflacon met een injectiespuit. MYLOTARG-injectieflacons bevatten 5 mg geneesmiddel zonder overmaat. Wanneer het geneesmiddel is gereconstitueerd tot een concentratie van 1 mg/ml zoals voorgeschreven, is de extraheerbare inhoud van de injectieflacon 4,5 mg (4,5 ml). Beschermen tegen licht. Gooi ongebruikte, in de injectieflacon achtergebleven gereconstitueerde oplossing weg.

- Doses moeten worden gemengd tot een concentratie tussen 0,075 mg/ml en 0,234 mg/ml conform de volgende instructies:
 - Doses van minder dan 3,9 mg moeten worden klaargemaakt voor toediening per injectiespuit. Voeg de gereconstitueerde MYLOTARG-oplossing toe aan een injectiespuit met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie tot een uiteindelijke concentratie tussen 0,075 mg/ml en 0,234 mg/ml. Beschermen tegen licht.
 - Doses van meer dan of gelijk aan 3,9 mg moeten worden verdund in een injectiespuit of infuuszak in een passende hoeveelheid 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie zodat een uiteindelijke concentratie tussen 0,075 mg/ml en 0,234 mg/ml wordt bereikt. Beschermen tegen licht.
- Keer de infusiecontainer voorzichtig om, om de verdunde oplossing te mengen. Niet schudden.
- Na verdunning met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie dient de MYLOTARG-oplossing onmiddellijk via een infusie te worden toegediend. Als het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, kan de verdunde oplossing gedurende maximaal 18 uur worden bewaard in een koelkast (2°C-8°C) en gedurende maximaal 6 uur bij kamertemperatuur (beneden 30°C). De toegestane tijd bij kamertemperatuur (beneden 30°C) is inclusief de tijd die nodig is voor het bereiden van de verdunde oplossing, het op kamertemperatuur laten komen, indien nodig, en de toediening aan de patiënt. De maximale tijd vanaf het bereiden van de verdunde oplossing tot en met de toediening mag niet langer zijn dan 24 uur. Beschermen tegen licht en niet in de vriezer bewaren.
- Het wordt aanbevolen dat de infusiecontainer is gemaakt van polyvinylchloride (pvc) met DEHP, ethyleenvinylacetaat (EVA) of polyolefine (polypropyleen en/of polyethyleen).

Toediening

- De verdunde oplossing moet gefiltreerd worden. Voor de infusie van MYLOTARG moet een 0,2 micron polyethersulfon (PES) inlinefilter met lage eiwitbinding worden gebruikt.
- Voor doses die met een injectiespuit worden toegediend, moeten dunne infusielijnen (microborelijnen) met een 0,2 micron polyethersulfon (PES) inlinefilter met lage eiwitbinding worden gebruikt.
- Tijdens de infusie moeten de infusiezak of spuiten tegen licht (inclusief ultraviolet licht) worden beschermd met een lichtdichte afdekking. De infusielijn hoeft niet te worden beschermd tegen licht.
- Infundeer de verdunde oplossing gedurende 2 uur. De infusie moet worden voltooid vóór het einde van de toegestane bewaartijd van 6 uur voor de verdunde oplossing bij kamertemperatuur (beneden 30°C).
- Infusielijnen gemaakt van pvc (wel of niet DEHP-houdend), polyurethaan of polyethyleen worden aanbevolen.

Meng MYLOTARG niet met andere geneesmiddelen en dien het niet toe als een infusie met andere geneesmiddelen.

Zie voor informatie over verdunning, bewaring en infusie ook rubriek 6.3.

Verwijdering

Procedures voor de verwijdering van toxisch afval die zijn voorgeschreven voor geneesmiddelen tegen kanker moeten worden gebruikt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1277/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 april 2018

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC
401 North Middletown Road
Pearl River, New York 10965
Verenigde Staten van Amerika (VS)

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MYLOTARG 5 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
gemtuzumab ozogamicine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 5 mg gemtuzumab ozogamicine.
Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 1 mg/ml gemtuzumab ozogamicine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dextran 40, sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat,
dinatriumwaterstoffosfaat watervrij.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1277/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

MYLOTARG 5 mg poeder voor concentraat
gentuzumab ozogamicine
Voor IV infusie na reconstitutie en verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

MYLOTARG 5 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie gemtuzumab ozogamicine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is MYLOTARG en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is MYLOTARG en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

MYLOTARG bevat de werkzame stof gemtuzumab ozogamicine, een geneesmiddel tegen kanker. Het geneesmiddel is gemaakt van een monoklonaal antilichaam dat is gekoppeld aan een stof die kankercellen moet doden. Deze stof wordt door het monoklonale antilichaam naar de kankercellen gebracht. Het monoklonale antilichaam is een eiwit dat bepaalde kankercellen herkent.

MYLOTARG wordt gebruikt voor de behandeling van een bepaalde soort bloedkanker, die acute myeloïde leukemie (AML) wordt genoemd, waarbij het beenmerg abnormale witte bloedcellen aanmaakt. MYLOTARG is bedoeld voor de behandeling van AML bij patiënten van 15 jaar en ouder die nog geen andere behandelingen hebben geprobeerd. MYLOTARG is niet geschikt voor gebruik bij patiënten met een soort kanker die acute promyelocyttaire leukemie (APL) wordt genoemd.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Wanneer u dit geneesmiddel voor het eerst krijgt toegediend en tijdens het verloop van de behandeling, vertel het uw arts of verpleegkundige als u:

- **leverproblemen heeft, of die ooit heeft gehad:** MYLOTARG kan, tijdens of na de behandeling, een mogelijk levensbedreigende aandoening veroorzaken die veno-occlusieve leverziekte wordt genoemd, waarbij de bloedvaten in de lever beschadigd en verstopt raken door bloedklonters, wat kan leiden tot vocht vasthouden, snelle gewichtstoename, vergrote lever (dit kan pijnlijk zijn) en ascites (overmatige ophoping van vocht in de buikholte).
- een **allergische reactie** heeft: als u een hoge fluittoon hoort tijdens het ademen (piepend ademhalen), moeite heeft met ademen, kortademig bent of hoest met of zonder slijm, als u galbulten, jeuk of een zwelling heeft of koorts en koude rillingen (tekenen van een reactie door de infusie), tijdens of kort na de infusie met MYLOTARG.

- een **infectie** heeft: als u een infectie heeft of denkt dat u een infectie heeft, koude rillingen of rillingen heeft, het warm heeft of koorts heeft. Sommige infecties kunnen ernstig en levensbedreigend zijn.
- **bloedingen** heeft: als u een ongewone bloeding, bloedend tandvlees, snel blauwe plekken of regelmatig een bloedneus heeft.
- **bloedarmoede** heeft: als u hoofdpijn heeft, zich vermoeid voelt, duizelig bent of bleek ziet.
- een **infusiereactie** heeft: als u tijdens of kort na de infusie met MYLOTARG symptomen heeft zoals duizeligheid, minder plassen, verwardheid, braken, misselijkheid, zwelling, kortademigheid of hartritmestoornissen (dit kan een levensbedreigende complicatie zijn die tumorlyssyndroom wordt genoemd).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

MYLOTARG mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 15 jaar omdat er voor deze leeftijdsgroep beperkte gegevens beschikbaar zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast MYLOTARG nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en kruidengeneesmiddelen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend.

U moet vermijden dat u zwanger wordt of een kind verwekt vanwege mogelijke nadelige effecten op het kind. Vrouwen moeten 2 methoden voor effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis van de behandeling. Mannen moeten 2 methoden voor effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis van de behandeling. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u of uw partner zwanger wordt in de periode dat u dit geneesmiddel gebruikt.

Win vóór de behandeling advies in over behoud van de vruchtbaarheid.

Indien u met MYLOTARG behandeld moet worden, moet u stoppen met het geven van borstvoeding tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 maand na de behandeling. Overleg met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich ongewoon vermoeid of duizelig voelt of als u hoofdpijn heeft (dit zijn zeer vaak voorkomende bijwerkingen van MYLOTARG), moet u geen voertuigen besturen of machines bedienen.

MYLOTARG bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?

- Een arts of verpleegkundige zal u MYLOTARG geleidelijk toedienen via een druppelinfuus in uw ader (intraveneuze infusie) gedurende een periode van 2 uur.
- Uw arts zal de juiste dosis voor u bepalen.
- Als u bepaalde bijwerkingen krijgt, kan uw arts of verpleegkundige uw dosis veranderen of uw behandeling met MYLOTARG onderbreken of volledig stopzetten.
- Uw arts kan uw dosis verlagen, gebaseerd op uw respons op de behandeling.

- Tijdens de behandeling zal uw arts bloedonderzoek uitvoeren om te controleren op bijwerkingen en de respons op de behandeling.
- Voordat u MYLOTARG krijgt toegediend, krijgt u bepaalde geneesmiddelen om symptomen zoals koorts en koude rillingen, bekend als infusiereacties, tijdens of kort na de infusie van MYLOTARG te helpen verminderen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige van deze bijwerkingen kunnen ernstig zijn en kunnen tijdens of na de behandeling met MYLOTARG optreden. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt (zie ook rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?’):

- **Leverproblemen**
Vertel het uw arts onmiddellijk als uw gewicht snel toeneemt, als u pijn voelt rechtsboven in uw buik of als u een opgezwollen buik heeft door vochtophoping. Uw arts kan bloedonderzoek laten doen en daarbij afwijkingen vinden in de leverwaarden, wat kan wijzen op een mogelijk levensbedreigende aandoening die veno-occlusieve leverziekte wordt genoemd.
- **Bloedingen (tekenen van een laag aantal van bepaalde bloedcellen die bloedplaatjes worden genoemd)**
Vertel het uw arts onmiddellijk als u snel blauwe plekken krijgt of regelmatig een bloedneus heeft of als u zwarte, teerachtige ontlasting heeft, bloed of bloederig slijm ophoest, zich duizelig voelt, flauwvalt of last van verwardheid heeft.
- **Infecties (tekenen van een laag aantal van bepaalde witte bloedcellen die neutrofielen worden genoemd)**
Sommige infecties kunnen ernstig zijn en kunnen worden veroorzaakt door virussen, bacteriën of andere oorzaken die levensbedreigend kunnen zijn.
- **Complicatie die bekend staat als tumorlyssyndroom**
Vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van duizeligheid, minder plassen, verwardheid, braken, misselijkheid, zwelling, kortademigheid of hartritmestoornissen.
- **Infusiereacties**
Dit type geneesmiddelen (monoklonale antilichamen) kan infusiereacties veroorzaken, zoals huiduitslag, kortademigheid, moeite met ademen, een beklemmend gevoel op de borst, koude rillingen of koorts, rugpijn.

Bijwerkingen zijn:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Infecties (waaronder ernstige infecties)
- Afname van het aantal bloedplaatjes (cellen die helpen bij de bloedstolling)
- Afname van het aantal witte bloedcellen (leukocyten), hetgeen kan leiden tot algemene zwakte en een neiging om infecties te ontwikkelen
- Afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) hetgeen kan leiden tot vermoeidheid en kortademigheid
- Hoog bloedsuikergehalte

- Verminderde eetlust
- Hoofdpijn
- Snelle hartslag
- Bloedingen
- Lage bloeddruk
- Hoge bloeddruk
- Kortademigheid
- Braken
- Diarree
- Buikpijn
- Misselijkheid
- Ontsteking in de mond
- Verstopping (obstipatie)
- Afwijkende uitslagen van leverwaarden bij bloedonderzoek (dit kan wijzen op schade aan de lever)
- Huiduitslag
- Koorts
- Oedeem (vochtophoping in weefsel, waardoor de handen en voeten opzwellen)
- Vermoeidheid
- Koude rillingen
- Veranderingen in de gehalten van verschillende enzymen in het bloed (dit kan uit uw bloedonderzoek blijken)
- Verlengde stollingstijd (wat kan leiden tot langdurige bloeding)
- Hoog urinezuurgehalte in het bloed

Vaak (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- Tekenen van een infusiereactie, zoals huiduitslag, kortademigheid, moeite met ademen, een beklemmend gevoel op de borst, koude rillingen of koorts, rugpijn, tijdens of na de infusie met MYLOTARG
- Tekenen van een vergrote lever (hepatomegalie), zoals een dikkere buik
- Afwijkende leverfunctie
- Overmatige ophoping van vocht in de buik/maag
- Verstoorde spijsvertering (indigestie)
- Ontsteking van de oesofagus (slokdarm)
- Venocclusieve leverziekte (VOD), die tekenen van een vergrote lever, pijn in de rechter bovenbuik, geelverkleuring van de huid en het oogwit, vochtophoping in de buik, gewichtstoename, afwijkende uitslagen van leverwaarden bij bloedonderzoek omvat
- Geelverkleuring van de huid of het oogwit, veroorzaakt door problemen van de lever of het bloed (geelzucht)
- Roodheid van de huid
- Jeukende huid
- Orgaanfalen

Soms (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- Leverfalen
- Syndroom van Budd-Chiari, een complex van symptomen waaronder pijn in de rechter bovenbuik, een abnormaal grote lever en/of vochtophoping in de buik bij bloedklonters in de lever. Andere symptomen zijn bijvoorbeeld misselijkheid en/of braken

Frequentie niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Interstitiële pneumonie (longontsteking die hoesten en moeite met ademen veroorzaakt)
- Ontsteking van de darmen bij een laag aantal witte bloedcellen
- Ontsteking van de urineblaas die leidt tot bloeding uit de blaas

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

MYLOTARG wordt bewaard door de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in het ziekenhuis of de kliniek.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de injectieflacon en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacon: Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Gereconstitueerde en verdunde oplossing: Bescherm de gereconstitueerde en verdunde MYLOTARG-oplossingen tegen licht. De oplossingen moeten onmiddellijk worden gebruikt. De gereconstitueerde of verdunde oplossing niet in de vriezer bewaren.

Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt:

- Na reconstitutie kan de oorspronkelijke injectieflacon gedurende maximaal 16 uur worden bewaard in een koelkast (2°C-8°C) of gedurende maximaal 3 uur bij kamertemperatuur (beneden 30°C).
- De verdunde oplossing kan gedurende maximaal 18 uur worden bewaard in een koelkast (2°C-8°C) en gedurende maximaal 6 uur bij kamertemperatuur (beneden 30°C). De toegestane tijd bij kamertemperatuur (beneden 30°C) is inclusief de tijd die nodig is voor het bereiden van de verdunde oplossing, het op kamertemperatuur laten komen, indien nodig, en de toediening. De maximale tijd vanaf het bereiden van de verdunde oplossing tot en met de toediening mag niet langer zijn dan 24 uur.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u vóór de toediening merkt dat er deeltjes in zitten of dat de oplossing verkleurd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw arts wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is gemtuzumab ozogamicine.
- Eén injectieflacon bevat 5 mg gemtuzumab ozogamicine.
- Na reconstitutie bevat elke ml geconcentreerde oplossing 1 mg gemtuzumab ozogamicine.
- De andere stoffen in dit middel zijn dextran 40, sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaat als monohydraat, watervrij dinatriumwaterstoffosfaat. Zie rubriek 2 'MYLOTARG bevat natrium'.

Hoe ziet MYLOTARG eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

MYLOTARG is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Het wordt geleverd als een witte tot gebroken witte koek of poeder.

Elke doos bevat 1 injectieflacon van amberkleurig glas met een rubberen stop en een krimpzegel met flip-off dop.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gebruik een geschikte aseptische techniek voor de reconstitutie- en verdunningsprocedures. MYLOTARG is lichtgevoelig en dient tijdens de reconstitutie, verdunning en toediening te worden beschermd tegen ultraviolet licht.

Reconstitutie

- Bereken de benodigde dosis (mg) MYLOTARG.
- Laat de injectieflacon vóór reconstitutie in ongeveer 5 minuten op kamertemperatuur (beneden 30°C) komen. Reconstitueer elke injectieflacon van 5 mg met 5 ml water voor injecties, zodat u een oplossing van 1 mg/ml gemtuzumab ozogamicine voor eenmalig gebruik verkrijgt.
- Draai de injectieflacon voorzichtig rond om het oplossen te bevorderen. Niet schudden.
- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing op deeltjes en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing kan kleine, witte tot gebroken witte, ondoorzichtige tot doorzichtige, en amorfe tot vezelachtige deeltjes bevatten.
- MYLOTARG bevat geen bacteriostatische conserveringsmiddelen.
- Indien de gereconstitueerde oplossing niet onmiddellijk gebruikt kan worden, kan hij gedurende maximaal 16 uur in de oorspronkelijke injectieflacon worden bewaard in een koelkast (2°C-8°C) of gedurende maximaal 3 uur bij kamertemperatuur (beneden 30°C). Beschermen tegen licht en niet in de vriezer bewaren.

Verdunning

- Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing dat nodig is om de juiste dosis in overeenstemming met de lichaamsoppervlakte van de patiënt te verkrijgen. Trek deze hoeveelheid op uit de injectieflacon met een injectiespuit. MYLOTARG-injectieflacons bevatten 5 mg geneesmiddel zonder overmaat. Wanneer het geneesmiddel is gereconstitueerd tot een concentratie van 1 mg/ml zoals voorgeschreven, is de extraheerbare inhoud van de injectieflacon 4,5 mg (4,5 ml). Beschermen tegen licht. Gooi ongebruikte, in de injectieflacon achtergebleven gereconstitueerde oplossing weg.
- Doses moeten worden gemengd tot een concentratie tussen 0,075 mg/ml en 0,234 mg/ml conform de volgende instructies:
 - Doses van minder dan 3,9 mg moeten worden klaargemaakt voor toediening per injectiespuit. Voeg de gereconstitueerde MYLOTARG-oplossing toe aan een injectiespuit met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie tot een uiteindelijke concentratie tussen 0,075 mg/ml en 0,234 mg/ml. Beschermen tegen licht.
 - Doses van meer dan of gelijk aan 3,9 mg moeten worden verdund in een injectiespuit of infuuszak in een passende hoeveelheid 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie zodat een uiteindelijke concentratie tussen 0,075 mg/ml en 0,234 mg/ml wordt bereikt. Beschermen tegen licht.
- Keer de infusiecontainer voorzichtig om, om de verdunde oplossing te mengen. Niet schudden.
- Na verdunning met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie dient de MYLOTARG-oplossing onmiddellijk via een infusie te worden toegediend. Als het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, kan de verdunde oplossing gedurende maximaal 18 uur worden bewaard in een koelkast (2°C-8°C) en gedurende maximaal 6 uur bij kamertemperatuur (beneden 30°C). De toegestane tijd bij kamertemperatuur (beneden 30°C) is inclusief de tijd die nodig is voor het bereiden van de verdunde oplossing, het op temperatuur laten komen, indien nodig, en de toediening aan de patiënt. De maximale tijd vanaf het bereiden van de verdunde oplossing tot en met de toediening mag niet langer zijn dan 24 uur. Beschermen tegen licht en niet in de vriezer bewaren.
- Het wordt aanbevolen dat de infusiecontainer is gemaakt van polyvinylchloride (pvc) met DEHP, ethyleenvinylacetaat (EVA) of polyolefine (polypropyleen en/of polyethyleen).

Toediening

- De verdunde oplossing moet gefiltreerd worden. Voor de infusie van MYLOTARG moet een 0,2 micron polyethersulfon (PES) inlinefilter met lage eiwitbinding worden gebruikt.
- Voor doses die met een injectiespuit worden toegediend, moeten dunne infusielijnen (microbore-lijnen) met een 0,2 micron polyethersulfon (PES) inlinefilter met lage eiwitbinding worden gebruikt.
- Tijdens de infusie moeten de intraveneuze zak of spuiten tegen licht (inclusief ultraviolet licht) worden beschermd met een lichtdichte afdekking. De infusielijn hoeft niet te worden beschermd tegen licht.

- Infundeer de verdunde oplossing gedurende 2 uur. De infusie moet worden voltooid vóór het einde van de toegestane bewaartijd van 6 uur voor de verdunde oplossing bij kamertemperatuur (beneden 30°C).
- Infusielijnen gemaakt van pvc (wel of niet DEHP-houdend), polyurethaan of polyethyleen worden aanbevolen.

Meng MYLOTARG niet met andere geneesmiddelen en dien het niet toe als een infusie met andere geneesmiddelen.

Verwijdering

Procedures voor de verwijdering van toxisch afval die zijn voorgeschreven voor geneesmiddelen tegen kanker moeten worden gebruikt.