

Mylotarg[®]

Pfizer Brasil Ltda.

Pó Liofilizado para Solução Injetável

4,5 mg



MYLOTARG®
gentuzumabe ozogamicina

I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome comercial: Mylotarg®

Nome genérico: gentuzumabe ozogamicina

APRESENTAÇÃO

Mylotarg® 4,5 mg em embalagens contendo 1 frasco-ampola com 4,5 mg de pó liofilizado para solução injetável.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Mylotarg® contém o equivalente a 4,5 mg de gentuzumabe ozogamicina. Após reconstituição, a solução concentrada contém 1 mg/mL de gentuzumabe ozogamicina com volume extraível de 4,5 mL (4,5 mg) por frasco-ampola.

Excipientes: sacarose, dextrana, cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico monoidratado e fosfato de sódio dibásico anidro.

AVISO: HEPATOTOXICIDADE

Foi notificada hepatotoxicidade, incluindo doença veno-oclusiva hepática (DVO) grave ou fatal, também conhecida como síndrome de obstrução sinusoidal (SOS), em associação com a utilização de Mylotarg® como agente único e como parte de um regime de quimioterapia combinada. Monitorar frequentemente os sinais e sintomas de DVO após o tratamento com Mylotarg® (vide item 5. Advertências e Precauções - Hepatotoxicidade, Incluindo Doença Veno-oclusiva Hepática/Síndrome de Obstrução Sinusoidal (DVO/SOS) e 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).



II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Mylotarg[®] (gentuzumabe ozogamicina) é indicado para:

- o Leucemia mieloide aguda (LMA) recém diagnosticada (terapia de combinação):
 - Terapia de combinação com daunorrubicina (DNR) e citarabina (AraC) para o tratamento de adultos com LMA primária CD33-positivo não tratados previamente, com exceção de leucemia promielocítica aguda (LPA) (vide item 5. Advertências e Precauções e item 2. Resultados de Eficácia).
 - Mylotarg[®] é indicado em combinação com quimioterapia padrão com citarabina, daunorrubicina e etoposídeo para o tratamento de LMA primária CD33-positivo não tratada previamente em pacientes pediátricos com 1 mês de idade ou mais (vide item 2. Resultados de Eficácia).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos de pacientes com LMA primária não tratados previamente

Estudo ALFA-0701

A eficácia e a segurança de Mylotarg[®] foram avaliadas em um estudo clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto (ALFA-0701) comparando a adição de Mylotarg[®] ao regime de quimioterapia de indução padrão com daunorrubicina e citarabina (DA) versus DA isolada. Os pacientes elegíveis eram adultos entre 50 e 70 anos de idade com LMA primária não tratados previamente.

Pacientes que não atingiram uma resposta após a primeira indução puderam receber uma segunda indução com DNR e AraC isolada. Pacientes com resposta receberam terapia de consolidação com 2 ciclos de tratamento incluindo DNR (60 mg/m² no Dia 1 do ciclo de consolidação 1; 60 mg/m² nos Dias 1 e 2 do ciclo de consolidação 2) e AraC (1 g/m² a cada 12 horas nos Dias 1 a 4) com ou sem Mylotarg[®] 3 mg/m² (até o máximo de um frasco-ampola) no Dia 1 de acordo com sua randomização inicial. Os pacientes que apresentaram remissão também foram elegíveis ao transplante alogênico. Foi recomendado um intervalo de ao menos 2 meses entre a última dose de Mylotarg[®] e o transplante.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de evento (SLE). O desfecho secundário incluiu taxas de RC e RCp, sobrevida geral livre de recidiva (SLR), sobrevida global (SG) e segurança da combinação de DA com ou sem Mylotarg[®].

No total, 271 indivíduos foram randomizados nesse estudo com 135 para o tratamento de indução de 3+7 DA mais doses fracionadas de 3 mg/m² × 3 de Mylotarg[®] e 136 para 3+7 DA isolada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Um segundo ciclo de terapia de indução com DA mas sem Mylotarg[®] foi permitido, independentemente do braço de randomização. Pacientes em ambos os braços que não receberam o segundo ciclo da terapia de indução e não atingiram uma RC após indução puderam receber um ciclo de salvamento composto de idarrubicina, AraC e fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF).

Pacientes com RC ou RCp receberam terapia de consolidação com dois ciclos de tratamento, incluindo DNR e AraC com ou sem Mylotarg[®] de acordo com sua randomização inicial. Os pacientes que apresentaram remissão também foram elegíveis ao transplante alogênico. Foi recomendado um intervalo de pelo menos 2 meses entre a última dose de Mylotarg[®] e o transplante.

Dados de segurança que consistem em TEAEs selecionados e considerados mais importantes para a compreensão do perfil de segurança de Mylotarg[®], bem como todos os eventos adversos (EAs) que levaram à descontinuação permanente do tratamento foram coletados de modo retrospectivo. Os TEAEs selecionados consistiam em todos os graus de hemorragia, todos os graus de DVO/SOS e infecções graves.

No geral, a idade mediana dos pacientes era de 62 anos e muitos pacientes (87,8%) apresentaram um estado de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 a 1 na avaliação inicial. As características basais foram equilibradas entre os braços de tratamento, com exceção do gênero, visto que uma porcentagem maior de homens foi inscrita no braço de Mylotarg[®] (54,8%) do que no braço de DA isolada (44,1%). No geral, 59,0% e 65,3% dos pacientes tinham documentado doença de risco favorável/intermediário

conforme a classificação de risco da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e da European LeukemiaNet (ELN) de 2010, respectivamente. A expressão de CD33 nos blastos de LMA por citometria de fluxo harmonizada a partir dos resultados laboratoriais locais foi determinada em 194/271 (71,6%) pacientes em geral. Poucos pacientes (13,7%) apresentaram baixa expressão de CD33 (menos de 30% dos blastos).

O estudo atingiu seu objetivo principal de demonstrar que o Mylotarg[®] adicionado em doses fracionadas (3 mg/m² × 3 doses) à quimioterapia de indução para pacientes com LMA primária não tratados previamente resultou em uma melhora estatística e clinicamente significativa na SLE. A SLE mediana foi de 17,3 meses (IC de 95%: 13,4; 30,0) no braço de Mylotarg[®] versus 9,5 meses (IC de 95%: 8,1; 12,0) no braço de DA isolada; razão de risco (HR) 0,562 (IC de 95%: 0,415; 0,762), valor p bilateral = 0,0002 pelo teste log-rank. Os resultados de SLE derivados da avaliação do investigador estão resumidos na Tabela 1 e o gráfico de Kaplan-Meier está demonstrado na Figura 1.

Tabela 1. Resultados de eficácia do estudo ALFA-0701 (população mITT)

	Mylotarg[®] + daunorrubicina + citarabina	daunorrubicina + citarabina
Sobrevida livre de evento (de acordo com o Investigador)	N = 135	N = 136
Número de eventos, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
SLE mediana em meses [IC de 95%] ^a	17,3 [13,4; 30,0]	9,5 [8,1; 12,0]
Probabilidade SLE de 2 anos [IC de 95%] ^b	42,1 [32,9; 51,0]	18,2 [11,1; 26,7]
Probabilidade SLE de 3 anos [IC de 95%] ^b	39,8 [30,2; 49,3]	13,6 [5,8; 24,8]
Razão de risco [IC de 95%] ^c	0,562 [0,415; 0,762]	
Valor p ^d	0,0002	
Sobrevida livre de recidiva (de acordo com o Investigador)	N = 110	N = 100
Número de eventos, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
SLR mediana em meses [IC de 95%] ^a	28,0 [16,3; NE]	11,4 [10,0; 14,4]
Razão de risco [IC de 95%] ^c	0,526 [0,362; 0,764]	
Valor p ^d	0,0006	
Sobrevida global	N = 135	N = 136
Número de mortes, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
SG mediana em meses [IC de 95%] ^a	27,5 [21,4; 45,6]	21,8 [15,5; 27,4]
Razão de risco [IC de 95%] ^c	0,807 [0,596; 1,093]	
Valor p ^d	0,1646	
Taxa de resposta (de acordo com o Investigador)	N = 135	N = 136
Resposta geral % [IC de 95%] ^e	81,5 [73,89; 87,64]	73,5 [65,28; 80,72]
RC	70,4	69,9
RCp	11,1	3,7
Diferença de risco [IC de 95%] ^f	7,95 [-3,79; 19,85]	
Valor p ^g	0,1457	

Com base na definição primária de SLE, as datas de evento (falha de indução, recidiva ou óbito) determinaram a avaliação do investigador.

A população mITT incluiu todos os pacientes randomizados, exceto retirada de consentimento anterior ao início do tratamento, e foram analisados de acordo com o braço de randomização inicial.

Abreviações: IC = intervalo de confiança; RC = remissão completa; RCp = remissão completa com recuperação plaquetária incompleta; SLE = sobrevivida livre de evento; mITT = intenção de tratar modificada; n = número; N = número; NE = não estimável; SG = sobrevivida global; SLR = sobrevivida livre de recidiva.

^a. Mediana estimada pelo método Kaplan-Meier; IC baseada no método Brookmeyer-Crowley com transformação log-log.

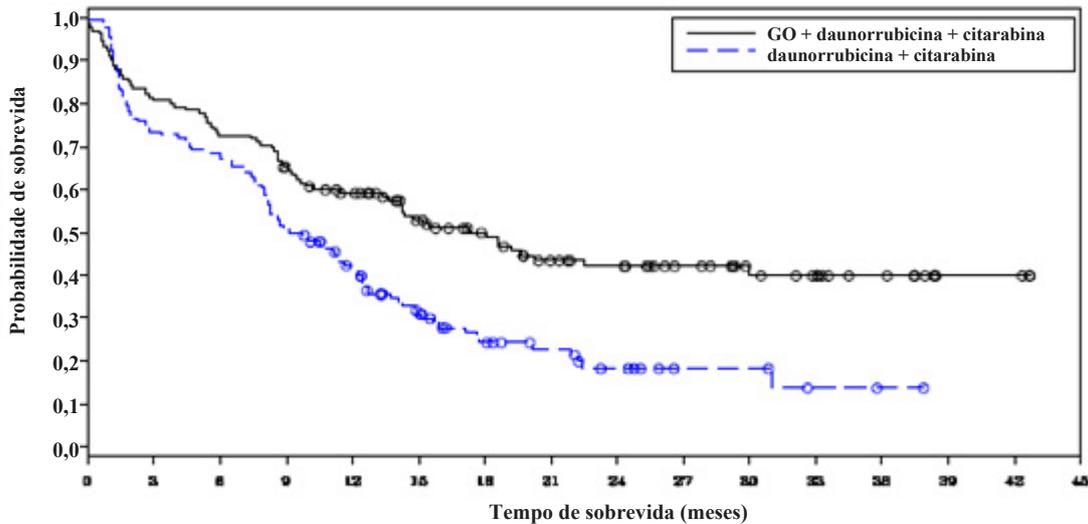
^b. Estimado pela curva de Kaplan-Meier. Probabilidade (%) calculada pelo método produto-limite; IC calculado a partir da transformação log-log da probabilidade de sobrevivida, usando uma aproximação normal e a fórmula de Greenwood.

Tabela 1. Resultados de eficácia do estudo ALFA-0701 (população mITT)

	Mylotarg® + daunorrubicina + citarabina	daunorrubicina + citarabina
--	--	--

- c. Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox versus daunorrubicina + citarabina.
- d. Valor p bilateral do teste log-rank.
- e. Resposta definida como RC+RCp.
- f. Diferença de resposta geral; IC baseado no método Santner e Snell.
- g. Baseado no teste exato de Fisher.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida livre de evento (População mITT)



+ Em Pdak	135	109	98	88	74	57	47	38	32	25	18	15	10	8	0
GO + D + C	135	109	98	88	74	57	47	38	32	25	18	15	10	8	0
D + C	136	100	93	69	51	32	21	16	10	5	5	2	1	0	

Observações: Os círculos indicam observações censuradas;
D + C significa daunorrubicina + citarabina.

Abreviações: C = citarabina; D = daunorrubicina; GO = gentuzumabe ozogamicina; mITT = intenção de tratar modificada.

Uso em LMA com risco adverso citogenético

Em análises de subgrupos no ALFA-0701, a adição de Mylotarg® à quimioterapia de combinação padrão não melhorou o SLE no subgrupo de pacientes que apresentaram risco citogenético adverso (HR 1,11; IC 95%: 0,63, 1,95). SLE e SG analisados pela classificação de risco citogenético e classificação de risco citogenético/molecular estão apresentados na Tabela 2 e Tabela 3.

Tabela 2. Sobrevida livre de evento conforme classificações de risco de LMA (População mITT)

	Mylotarg® + daunorrubicina + citarabina	daunorrubicina + citarabina
Citogenética (favorável/intermediária), N	94	95
Número de eventos, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
SLE mediana em meses [IC de 95%] ^{a,b}	22,5 [15,5; NE]	11,6 [8,3; 13,7]
Razão de risco ^c [IC de 95%] Valor p ^d	0,460 [0,313; 0,676] <0,0001	
Citogenética (desfavorável), N	27	30
Número de eventos, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)

Tabela 2. Sobrevida livre de evento conforme classificações de risco de LMA (População mITT)

SLE mediana em meses [IC de 95%] ^{a,b}	4,5 [1,1; 7,4]	2,8 [1,6; 8,7]
Razão de risco ^c [IC de 95%]	1,111 [0,633; 1,949]	
Valor p ^d	0,7151	
ELN (favorável/intermediária), n	86	91
Número de eventos, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
SLE mediana em meses [IC de 95%] ^{a,b}	22,5 [15,5; NE]	12,2 [8,5; 14,3]
Razão de risco ^c [IC de 95%]	0,485 [0,325; 0,724]	
Valor p ^d	0,0003	
ELN (fraco/adverso), n	37	36
Quantidade de eventos, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
SLE mediana em meses [IC de 95%] ^{a,b}	7,4 [3,7; 14,3]	4,0 [1,7; 8,6]
Razão de risco ^c [IC de 95%]	0,720 [0,430; 1,205]	
Valor p ^d	0,2091	

Método (A1): Data do evento determinada pela avaliação do investigador.

A população com intenção de tratar modificada (mITT) incluiu todos os pacientes randomizados, exceto retirada de consentimento anterior ao início do tratamento e foram analisados de acordo com o braço de randomização inicial.

Abreviações: LMA = leucemia mieloide aguda; IC = intervalo de confiança; SLE = sobrevida livre de evento; ELN = European LeukemiaNet; KM = Kaplan-Meier; mITT = intenção de tratar modificada; n = número; N = número; NE = não estimado.

- a. Com base no Método Brookmeyer e Crowley com transformação log-log.
- b. Estimado pela curva de KM.
- c. Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox.
- d. Valor p bilateral do teste log-rank.

Tabela 3. Sobrevida global conforme classificações de risco LMA do estudo ALFA-0701 (População mITT)

	Mylotarg[®] + daunorrubicina + citarabina	daunorrubicina + citarabina
Citogenética (favorável/intermediária), N	94	95
Número de mortes, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
SG mediana em meses [IC de 95%] ^a	38,6 [24,4; NE]	26,0 [18,9; 39,7]
Razão de risco (IC de 95%) ^b	0,747 [0,511; 1,091]	
Valor p ^c	0,1288	
Citogenética (desfavorável), N	27	30
Número de mortes, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
SG mediana em meses [IC de 95%] ^a	12,0 [4,2; 14,2]	13,5 [9,4; 27,3]
Razão de risco (IC de 95%) ^b	1,553 [0,878; 2,748]	
Valor p ^c	0,1267	
ELN (favorável/intermediária), N	86	91
Número de mortes, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
SG mediana em meses [IC de 95%] ^a	45,6 [25,5; NE]	26,9 [19,3; 46,5]
Razão de risco (IC de 95%) ^b	0,730 [0,489; 1,089]	
Valor p ^c	0,1216	
ELN (fraco/adverso), N	37	36
Número de mortes, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
SG mediana em meses [IC de 95%] ^a	13,2 [7,0; 18,5]	13,5 [10,8; 19,8]
Razão de risco (IC de 95%) ^b	1,124 [0,677; 1,867]	
Valor p ^c	0,6487	

O estudo ALFA-0701 não foi designado para avaliação prospectiva do benefício de Mylotarg® em subgrupos; as análises foram apresentadas para fins descritivos somente.

A população mITT incluiu todos os pacientes randomizados, exceto retirada de consentimento anterior ao início do tratamento e foram analisados de acordo com o braço de randomização inicial.

Abreviações: LMA = leucemia mieloide aguda; IC = intervalo de confiança; ELN = European LeukemiaNet; mITT = intenção de tratar modificada; n = número; N = número; NE = não estimado, SG = Sobrevida global.

- a. Mediana estimada pelo método Kaplan-Meier; IC baseada no método Brookmeyer-Crowley com transformação log-log.
- b. Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox versus daunorrubicina + citarabina.
- c. Valor p bilateral do teste log-rank.

Estudo AAML0531

Mylotarg® em combinação com quimioterapia foi avaliado no AAML0531 (NCT00372593), um estudo multicêntrico, randomizado de 1.063 pacientes com LMA recém-diagnosticada com idades entre 0 a 29 anos.

Os pacientes foram randomizados para receber 5 ciclos de quimioterapia isolada ou combinada com uma dose única de Mylotarg® (3 mg/m²/dose) administrada uma vez no Dia 6 na Indução 1 e uma vez no Dia 7 na Intensificação 2 (vide Tabela 4).

Tabela 4. Regime Terapêutico COG AAML0531		
Curso e Agente	Dose	Dias
IND1		
citarabina	100 mg/m ² /dose duas vezes por dia IV	1 a 10
daunomicina	50 mg/m ² /dose IV	1, 3, 5
etoposídeo	100 mg/m ² /dose IV	1 a 5
gemtuzumabe, apenas braço B	3 mg/m ² /dose IV durante 2 horas	6
IND2		
citarabina	100 mg/m ² /dose duas vezes por dia IV	1 a 8
daunomicina	50 mg/m ² /dose IV	1, 3, 5
etoposídeo	100 mg/m ² /dose IV	1 a 5
INT1		
citarabina	1.000 mg/m ² /dose duas vezes por dia IV	1 a 5
etoposídeo	150 mg/m ² /dose IV	1 a 5
Para pacientes não submetidos a transplante de células-tronco		
INT2		
mitoxantrona	12 mg/m ² /dose IV	3 a 6
citarabina	1.000 mg/m ² /dose duas vezes por dia IV	1 a 4
gemtuzumabe, apenas braço B	3 mg/m ² /dose IV durante 2 horas	7
INT3		
citarabina	3.000 mg/m ² /dose duas vezes por dia IV	1, 2, 8, 9
L-asparaginase de <i>Escherichia coli</i>	6.000 mg/m ² /dose IM	2, 9
Para pacientes recebendo transplante de células-tronco de doador compatível da família ^a		
bussulfano, 16 doses totais < 10 kg ou > 4 anos de idade > 10 kg e < 4 anos de idade Todos os pacientes	Com base na idade e peso 0,8 mg/kg/dose a cada 6 horas IV 1 mg/kg/dose cada 6 horas IV AUC ajustada com base na primeira dose	-9 -8 a -6
ciclofosfamida	50 mg/kg/dose IV uma vez por dia	-5 a -2
Abreviações: AUC: área sob a curva concentração-tempo; COG: Grupo de Oncologia Infantil; IM: intramuscular; IND1, curso de indução; INT, curso de intensificação; IV, intravenosa		
^a . As doses se aplicam a pacientes com BSA ≥ 0,6 m ²		



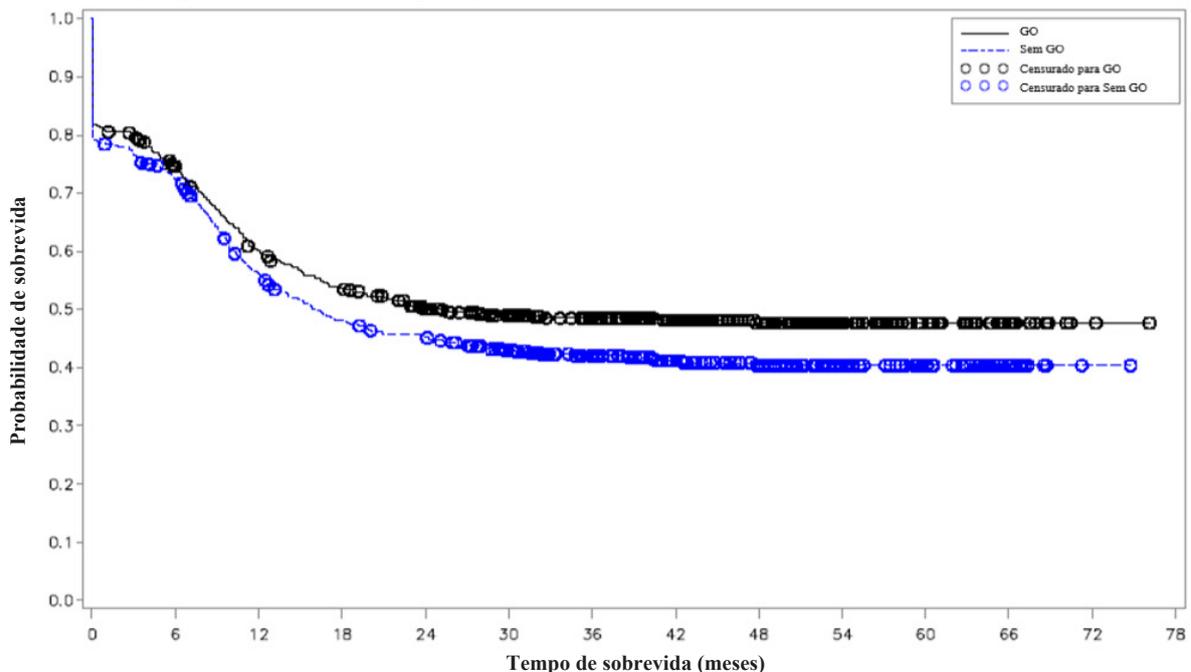
Todos os pacientes prosseguiram para a Indução 2, independentemente do estado da remissão após a Indução 1. Na ausência de doença ativa, uma contagem de neutrófilos (ANC) >1.000/mm³ e uma contagem de plaquetas >75.000/mm³ foi recomendada antes de prosseguir para os ciclos subsequentes de terapia. Os pacientes que não estão em remissão após a Indução 2 descontinuaram a terapia do protocolo permanentemente. Todos os outros pacientes prosseguiram para a Intensificação 1. Os pacientes com doença de risco alto e intermediário com doadores familiares compatíveis (DFC) 5/6 ou 6/6 procederam para o TCTH após a Intensificação 1. Os pacientes com doença de alto risco foram encaminhados para o TCTH com um doador alternativo (não aparentado) se nenhum doador familiar compatível estivesse disponível. Todos os pacientes com doença de baixo risco e quaisquer pacientes de risco alto e intermediário sem doadores compatíveis prosseguiram com a Intensificação 2 com ou sem Mylotarg[®] de acordo com sua randomização inicial, seguida pela Intensificação 3. Todos os pacientes em remissão deveriam prosseguir para a Intensificação 2 ou TCTH alogênico. Na Intensificação 2, os pacientes receberam Mylotarg[®] de acordo com a randomização inicial. Os pacientes em remissão após a Intensificação 2 prosseguiram para a Intensificação 3.

Havia 532 pacientes randomizados para tratamento com Mylotarg[®] + quimioterapia e 531 para quimioterapia isolada. No geral, 94% dos pacientes tinham <18 anos de idade e 6% eram adultos; a idade média foi de 9 anos (intervalo: 0 a 29 anos). Os pacientes eram 49% homens, 51% mulheres, 73% brancos, 11% negros, 5% asiáticos, 11% outra raça ou raça ausente e 18% hispânicos. A proporção de pacientes em cada grupo de risco de doença: baixo risco (23% vs 23%), risco intermediário (57% vs 57%) e alto risco (15% vs 17%).

A eficácia foi avaliada pela sobrevida livre de eventos (EFS), medida a partir da data de entrada no estudo até a falha de indução, recidiva ou morte por qualquer causa. A falha de indução foi definida como falha em atingir CR ao final do período de Indução 2, e a data de falha de indução foi definida como Dia 1 no estudo. A taxa de risco EFS foi de 0,84 (IC 95%: 0,71, 0,99). A porcentagem estimada de pacientes livres de falha de indução, recidiva ou morte em cinco anos foi de 48% (IC 95%: 43%, 52%) no braço de Mylotarg[®] + quimioterapia versus 40% (IC 95%: 36%, 45%) no braço de quimioterapia isolada.

O gráfico de Kaplan-Meier para EFS é mostrado na Figura 2. Nenhuma diferença entre os braços de tratamento na sobrevida global foi demonstrada.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier do Ensaio AAML0531 Estudo de Sobrevida Livre de Eventos (conjunto de análise completo)



# Em risco	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
GO: 532	532	389	311	276	245	217	184	132	96	59	34	17	2	0
No GO: 531	531	380	290	245	228	198	164	124	95	57	36	11	1	0

Abreviações: GO = gentuzumabe ozogamicina.

Uso em LMA com risco adverso citogenético- ao analisar a EFS em cada um dos grupos de risco citogenético (risco alto, intermediário e baixo), a EFS foi favorável ao braço Mylotarg® + quimioterapia no grupo de risco intermediário (HR: 0,797; IC 95%: 0,638-0,997; p = 0,0462) e no grupo de risco baixo (HR: 0,755; IC 95%: 0,493-1,155; p = 0,1938). Nenhuma diferença na EFS foi observada entre os braços de tratamento de quimioterapia com ou sem a adição de Mylotarg® para o grupo de risco alto (HR: 0,987; IC 95%: 0,690-1,413; p = 0,9441). O benefício da adição de Mylotarg® ao tratamento com quimioterapia em pacientes com risco citogenético intermediário e baixo também foi demonstrado em estudos de LMA em adultos com desenho semelhante.

Tabela 5. Sobrevida livre de eventos por classificação de risco LMA (População por protocolo) do Estudo AAML0531

	GO	Sem GO
Citogenética (risco baixo), N	124	120
Número de eventos, n (%)	38 (30,6)	48 (40,0)
EFS mediana em Meses [IC de 95%] ^a	NE	NE [42,5, NE]
Razão de risco [IC de 95%] ^b	0,755 [0,493-1,155]	
Valor p ^c	0,1938	
Citogenética (risco intermediário), N	300	301
Número de eventos, n (%)	144 (48,0)	166 (55,1)
EFS mediana em Meses [IC de 95%] ^a	47,8 [19,3, NE]	17,1 [12,7, 31,5]
Razão de risco [IC de 95%] ^b	0,797 [0,638-0,997]	
Valor p ^c	0,0462	
Citogenética (risco alto), N	80	88
Número de eventos, n (%)	58 (72,5)	62 (70,5)
EFS mediana em Meses [IC de 95%] ^a	5,4 [2,6, 11,2]	6,9 [3,1, 10,7]
Razão de risco [IC de 95%] ^b	0,987 [0,690-1,413]	
Valor p ^c	0,9441	

O ensaio AAML0531 não foi desenhado para avaliar prospectivamente o benefício do Mylotarg® em subgrupos; as análises são apresentadas apenas para fins descritivos.

A população por protocolo incluiu todos os pacientes que foram randomizados, receberam pelo menos uma dose de qualquer tratamento do estudo e que não foram considerados ineligiáveis de acordo com os critérios de elegibilidade do protocolo.

Abreviações: LMA = leucemia mieloide aguda; IC = intervalo de confiança; n = número; N = número; NE = não estimável

- Mediana estimada pelo método Kaplan-Meier; IC baseado no método Brookmeyer e Crowley com transformação log-log
- Baseado no modelo de risco proporcional Cox versus Sem GO
- Valor p bilateral do teste log-rank

Tabela 6. Sobrevida Global por Classificações de Risco LMA (População por protocolo) do Estudo AAML0531

	GO	Sem GO
Citogenética (risco baixo), N	124	120
Número de eventos, n (%)	21 (16,9)	17 (14,2)
Mediana da SG em Meses [IC de 95%] ^a	NE	NE
Razão de risco [IC de 95%] ^b	1,209 [0,638-2,292]	
Valor p ^c	0,5605	
Citogenética (risco intermediário), N	300	301

Tabela 6. Sobrevida Global por Classificações de Risco LMA (População por protocolo) do Estudo AAML0531

Número de eventos, n (%)	82 (27,3)	101 (33,6)
Mediana da SG em Meses [IC de 95%] ^a	-	-
Razão de risco [IC de 95%] ^b	0,794 [0,593-1,063]	
Valor p ^c	0,1197	
Citogenética (risco alto), N	80	88
Número de eventos, n (%)	34 (42,5)	40 (45,5)
Mediana da SG em Meses [IC de 95%] ^a	40,7 [25,1, NE]	52,5 [20,5, NE]
Razão de risco ^d [IC de 95%] ^b	1,018 [0,644- 1,610]	
Valor p ^c	0,9390	

O ensaio AAML0531 não foi concebido para avaliar prospectivamente o benefício do Mylotarg[®] em subgrupos; as análises são apresentadas apenas para fins descritivos.

A população por protocolo incluiu todos os pacientes que foram randomizados, receberam pelo menos uma dose de qualquer tratamento do estudo e que não foram considerados ineligíveis de acordo com os critérios de elegibilidade do protocolo.

Abreviações: LMA = leucemia mieloide aguda; IC = intervalo de confiança; n = número; N = número; NE = não estimável

- Mediana estimada pelo método Kaplan-Meier; IC baseado no método Brookmeyer e Crowley com transformação log-log
- Baseado no modelo de risco proporcional Cox versus sem GO
- Valor p bilateral do teste log-rank

Referências

- Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. Apr 21 2012;379(9825):1508-1516.
- Castaigne S. Final Analysis of the ALFA 0701 Study ORAL PRESENTATION. *56th ASH Annual Meeting and Exposition*. 2014.
- Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3021-3032. doi:10.1200/JCO.2014.55.3628.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O gentuzumabe ozogamicina é um ADC direcionado a CD33. O gentuzumabe é um anticorpo de imunoglobulina humanizada classe G subtipo 4 (IgG4) que reconhece especificamente o CD33 humano. A parte do anticorpo (hP67.6) é ligada especificamente ao antígeno CD33, uma proteína de adesão dependente de ácido siálico encontrada na superfície de blastos leucêmicos mieloides e células normais imaturas de linhagem mielomonocítica, mas não em células-tronco hematopoiéticas normais. A pequena molécula, N-acetil gama caliqueamicina, é um produto natural semissintético citotóxico. A N-acetil gama caliqueamicina é covalentemente ligada ao anticorpo via um ligante de AcBut (ácido 4-(4'-acetilfenoxi)butanoico). Dados não clínicos sugerem que a atividade anticancerígena do gentuzumabe ozogamicina deve-se à ligação do ADC às células cancerígenas que expressam CD33, seguida da internalização do complexo ADC-CD33 e à liberação intracelular de N-acetil gama caliqueamicina dimetil hidrazida via clivagem hidrolítica do ligante. A ativação da N-acetil gama dimetil hidrazida induz quebras na cadeia dupla do DNA, consequentemente levando a interrupção do ciclo celular e morte celular por apoptose.



Presume-se que a saturação de uma elevada percentagem de sítios antigênicos CD33 é necessária para a entrega máxima de caliqueamicina em células blásticas leucêmicas. Observou-se uma saturação de CD33 periférico quase máxima nos estudos após administração de gentuzumabe ozogamicina a níveis de dose de 2 mg/m² ou superiores.

Estudos *in vitro* também demonstraram que, após uma dose de 3 mg/m², a reexpressão de locais de CD33 disponíveis ocorreu a cada 72 horas para níveis próximos ao pré-tratamento antes da dose seguinte. Esta observação levou à hipótese de que administração repetida de doses menores de gentuzumabe ozogamicina pode ser capaz de melhorar o processo de internalização e, conseqüentemente, o acúmulo intracelular do medicamento, melhorando simultaneamente a segurança em comparação com o regime posológico mais elevado não fracionado.

Efeitos farmacodinâmicos

Os ensaios de citotoxicidade *in vitro* demonstraram que o gentuzumabe ozogamicina foi eficaz em matar seletivamente as células alvo na linhagem de células de leucemia humana (HL-60). Em modelos murinos não clínicos, o gentuzumabe ozogamicina demonstra efeitos antitumorais no tumor de xenoinxerto de leucemia promielocítica humana de HL-60 em camundongos atímicos. A combinação de quimioterapia AraC e DNR com gentuzumabe ozogamicina foi eficaz na eliminação da doença e no prolongamento de sobrevivência em modelos LMA não clínicos.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de Mylotarg[®] no intervalo QT corrigido foi avaliado no estudo de monoterapia B1761031 (NCT#03727750), em 50 pacientes adultos com LMA CD33-positivo recidivante ou refratária. Em concentrações plasmáticas terapêuticas, a maior alteração média do intervalo QTcF desde a linha de base foi de 5,10 msec (CI de 90%: 2,15, 8,06 msec). Não houve pacientes com um aumento máximo de QTcF da linha de base > 60 msec e nenhum paciente teve um QTcF > 480 msec. Um (1) evento de fibrilação atrial (Grau 3) e taquicardia supraventricular (Grau 3) ocorreu no mesmo paciente. Nenhum evento adverso de condução cardíaca de Grau 4 ou 5 foi relatado.

Com base na análise do intervalo de concentração-QTc, a alteração mediana esperada em QTcF da linha de base para o anticorpo hP67.6 total foi de 0,842 msec (IC de 95%: -1,93, 3,51 msec) em uma C_{max} plasmática média observada. Para caliqueamicina não conjugada, a alteração média esperada no QTcF desde o valor basal foi de 0,602 msec (IC de 95%: -2,17, 2,72 msec) em uma C_{max} plasmática média observada após a administração no regime posológico recomendado de Mylotarg[®].

Propriedades Farmacocinéticas

O gentuzumabe ozogamicina é um ADC composto de anticorpo (hP67.6) monoclonal direcionado a CD33 que é covalentemente ligado ao agente citotóxico N-acetil-gama caliqueamicina. A farmacocinética (PK) de gentuzumabe ozogamicina está descrita pela medição de características de PK do anticorpo (hP67.6), bem como pelos derivados de caliqueamicina conjugada e não conjugada.

Os dados clínicos de PK foram coletados após um regime posológico de monoterapia (3 mg/m² até um frasco de 5 mg nos Dias 1, 4, 7) de Mylotarg[®]. As exposições medidas pela média geométrica AUC₃₃₆ e C_{max} após múltiplas doses de caliqueamicina conjugada, caliqueamicina não conjugada e anticorpo hP67.6 total foram 461.500 pg.hr/mL e 11.740 pg/mL; 1639 pg.hr/mL e 58,76 pg/mL, e 26.820 ng.hr/mL e 585,6 ng/mL, respectivamente.

Distribuição

In vitro, a ligação da N-acetil gama caliqueamicina dimetil hidrazida a proteínas plasmáticas humanas é aproximadamente 97%. *In vitro*, N-acetil gama caliqueamicina dimetil hidrazida é um substrato de glicoproteína-P (P-gp). Análises de PK da população demonstraram que o volume total de distribuição do anticorpo hP67.6 (soma de V1 [13,0 L] e V2 [6,91 L]) era de aproximadamente 20 L.

Biotransformação

A via metabólica primária de gentuzumabe ozogamicina é prevista que seja a liberação hidrolítica de N-acetil gama caliqueamicina dimetil hidrazida. Estudos *in vitro* demonstraram que N-acetil gama caliqueamicina dimetil hidrazida é extensamente metabolizada, principalmente através da redução não enzimática da fração de dissulfeto. Espera-se que a atividade (citotoxicidade) dos metabólitos resultantes seja significativamente atenuada.



Eliminação

A PK de gentuzumabe ozogamicina foi bem caracterizada por um modelo de 2 compartimentos com componentes de depuração lineares e dependentes do tempo. Em 50 pacientes com LMA recidivante ou refratária após um regime posológico de monoterapia (3 mg/m² até um frasco de 5 mg nos Dias 1, 4, 7) de Mylotarg[®], a depuração do anticorpo hP67.6 total foi de 0,288 L/h, e a meia-vida de eliminação terminal (t_{1/2}) foi estimada em 96,6 h.

Efeito de outros medicamentos sobre gentuzumabe ozogamicina

In vitro, N-acetil gama caliqueamicina dimetil hidrazida é metabolizada principalmente via redução não enzimática. Assim, é pouco provável que a coadministração de Mylotarg[®] com inibidores ou indutores do citocromo P450 (CYP) ou das enzimas metabolizadoras de fármaco difosfato de uridina glucuronosiltransferase (UGT) altere a exposição à N-acetil gama caliqueamicina dimetil hidrazida.

Com base nas análises de PK da população, não é esperado que a combinação de gentuzumabe ozogamicina com hidroxuureia, DNR, e AraC cause alterações clinicamente significativas na PK de hP67.6 ou caliqueamicina não conjugada.

Efeito de gentuzumabe ozogamicina sobre outros medicamentos

Efeito sobre os substratos da CYP

In vitro, N-acetil gama caliqueamicina dimetil hidrazida e gentuzumabe ozogamicina demonstraram um baixo potencial de inibir as atividades de CYP1A2, CYP2A6 (testado somente com gentuzumabe ozogamicina), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5 nas concentrações clinicamente relevantes. *In vitro*, N-acetil gama caliqueamicina dimetil hidrazida e gentuzumabe ozogamicina apresentaram baixo potencial de induzir as atividades de CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

Efeito sobre os substratos de UGT

In vitro, N-acetil gama caliqueamicina dimetil hidrazida demonstrou baixo potencial de inibir as atividades de UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7 em concentrações clinicamente relevantes.

Efeitos sobre os substratos transportadores de medicamentos

In vitro, N-acetil gama caliqueamicina dimetil hidrazida demonstrou baixo potencial para inibir as atividades de P-gp, proteína de resistência ao câncer da mama (BCRP), bomba de exportação de sais biliares (BSEP), proteína associada à resistência a vários medicamentos (MRP) 2, proteína de extrusão de vários medicamentos e toxinas (MATE)1 e MATE2K, transportador de ânion orgânico (OAT)1 e OAT3, transportador de cátion orgânico (OCT) 1 e OCT 2, e polipeptídeo transportador de ânion orgânico (OATP)1B1 e OATP1B3 em concentrações clinicamente relevantes.

Efeito sobre AraC e DNR

Com base em uma análise da PK populacional, não está previsto que a combinação de gentuzumabe ozogamicina com DNR e AraC cause alterações clinicamente significativas na PK desses agentes.

Farmacocinética em grupos específicos de participantes de pesquisa ou pacientes

Idade, raça e gênero

Com base em uma análise da PK populacional, a idade, a raça e o gênero não afetaram a disposição do Mylotarg[®] de forma significativa.

Insuficiência hepática

Nenhum estudo formal da PK do Mylotarg[®] foi conduzido em pacientes com insuficiência hepática.

Com base em uma análise da PK populacional, não é esperado que a depuração de gentuzumabe ozogamicina (anticorpo hP67.6 e caliqueamicina não conjugada) seja afetada pela situação da insuficiência hepática leve ou moderada conforme definido pelo National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG). A análise incluiu 405 pacientes nas seguintes categorias de situação de insuficiência do NCI ODWG: leve (B1, n=58 e B2, n=19), moderada (C, n=6) e função hepática normal (n=322). Não se estudou a PK da gentuzumabe ozogamicina em pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).



Insuficiência renal

Nenhum estudo formal da PK de gentuzumabe ozogamicina foi conduzido em pacientes com insuficiência renal.

Com base em uma análise da PK populacional em 406 pacientes, a depuração de gentuzumabe ozogamicina em pacientes com insuficiência renal leve (CL_{cr} 60-89 mL/min; n=149) ou insuficiência renal moderada (CL_{cr} 30-59 mL/min; n=47) foi semelhante aos pacientes com função renal normal ($CL_{cr} \geq 90$ mL/min; n=209). O impacto da insuficiência renal grave sobre a PK de gentuzumabe ozogamicina não pode ser avaliado, já que estão disponíveis dados de apenas um paciente (CL_{cr} 15-29 mL/min; n=1).

Uso geriátrico

O uso de Mylotarg® em combinação com DNR e AraC nos pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA primária está apoiado em um estudo controlado, randomizado que incluiu 50 pacientes com 65 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais de segurança ou efetividade entre esses indivíduos e indivíduos mais jovens.

Uso pediátrico

O uso de Mylotarg® para esta indicação é suportado por evidências de estudos de eficácia adequados e bem controlados em adultos com dados de suporte sobre segurança e eficácia no Estudo AAML0531 (NCT00372593). O estudo AAML0531 incluiu pacientes nas seguintes faixas etárias: 2 pacientes com menos de 27 dias de idade, 94 pacientes de 28 dias a menos de 2 anos, 225 pacientes de 2 anos a menos de 12 anos, 175 pacientes de 12 anos a menos de 18 anos e 36 pacientes com 18 anos ou mais no braço de Mylotarg® + quimioterapia. A segurança e eficácia de Mylotarg® com quimioterapia padrão em pacientes pediátricos com menos de 1 mês de idade com LMA primária recém-diagnosticada não foram estabelecidas.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade de dose repetida

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e/ou macacos com até 12 semanas de duração, as toxicidades importantes ocorreram no fígado (elevações da enzima hepática, alterações hepatocelulares, células ovais/hiperplasia do ducto biliar e dilatação sinusoidal com atrofia hepatocitária), medula óssea e órgãos linfoides (hipocelularidade), parâmetros de hematologia (diminuição da massa de eritrócitos (RBC) e contagens de leucócitos, principalmente linfócitos), rins (alterações tubulares e/ou glomerulares, e proteinúria), olhos (degeneração e pigmentação do epitélio corneano, e inchaço peripapilar do nervo óptico) e órgãos reprodutores masculinos (atrofia de túbulos seminíferos, oligospermia e atrofia da glândula mamária) e femininos (atrofia do ovário, oviduto, útero e colo uterino). Efeitos no fígado, rins e órgãos reprodutores masculinos em ratos, e em tecidos linfoides em macacos não foram reversíveis nos estudos de 6 semanas seguidos de um período de 4 semanas sem dosagem (aproximadamente 18 vezes para ratos e 36 vezes para macacos a exposição clínica humana após a terceira dose de 3 mg/m² com base na AUC₁₆₈). Os efeitos sobre os órgãos reprodutores femininos e os olhos em macacos foram adversos no estudo de 12 semanas (aproximadamente 193 e 322 vezes, respectivamente, a exposição clínica humana após a terceira dose de 3 mg/m² com base na AUC₁₆₈).

Genotoxicidade

O gentuzumabe ozogamicina foi clastogênico *in vivo* na medula óssea de camundongos a $\geq 22,1$ mg/m². Isso é consistente com a indução conhecida de quebras de DNA por caliqueamicina e outros antibióticos antitumorais enediinos. A n-acetil gama caliqueamicina dimetil hidrazida (a citotóxina liberada) foi mutagênica no ensaio de mutação reversa bacteriana e clastogênica no ensaio de micronúcleo *in vitro* em células humanas TK6.

Carcinogenicidade

Estudos formais de carcinogenicidade não foram conduzidos com gentuzumabe ozogamicina. Após 6 semanas de administração de gentuzumabe ozogamicina em ratos, foram observadas lesões pré-neoplásicas (hiperplasia de célula oval mínima a leve) no fígado a 7,2 mg/m²/semana (aproximadamente 54 vezes a exposição clínica humana após a terceira dose de 3 mg/m² com base na AUC₁₆₈). Não houve lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas observadas em macacos até 22 mg/m²/semana (aproximadamente 115 vezes a exposição clínica humana após a terceira dose de 3 mg/m² com base na AUC₁₆₈). Foram observadas lesões pré-neoplásicas e neoplásicas nos fígados de ratos com outros anticorpos conjugados à caliqueamicina.

Toxicidade reprodutiva



No estudo de fertilidade feminina, onde ratas tratadas foram acasaladas com ratos não tratados no final do período de dosagem, não foram observados efeitos relacionados com gentuzumabe ozogamicina na cópula ou fertilidade; no entanto, números ligeiramente menores de corpos lúteos a $1,08 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ e aumento da letalidade embrionária a $\geq 0,36 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ foram observados na presença de toxicidade materna. Foram observados achados relacionados com gentuzumabe ozogamicina no trato reprodutivo de macacas após 12 semanas de dosagem a $\geq 2,2 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ (atrofia no ovário, oviduto, útero e colo uterino; aproximadamente 66 vezes a exposição clínica humana após a terceira dose de 3 mg/m^2 com base na AUC_{168}). Achados no trato reprodutivo feminino foram adversos a $\geq 6,6 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ (aproximadamente 193 vezes a exposição clínica humana após a terceira dose de 3 mg/m^2 com base na AUC_{168}) em razão do potencial previsto para interrupção ou perda de um ciclo menstrual normal e, assim, função reprodutiva normal.

No estudo de fertilidade masculina, onde ratos tratados foram acasalados com ratas não tratadas no final do período de dosagem, os efeitos relacionados com gentuzumabe ozogamicina na reprodução masculina incluíram espermatogônia e espermátócitos menores, diminuição das espermátides testiculares e do esperma do epidídimo, vacuolização do núcleo das espermátides e/ou aparecimento de células gigantes a $\geq 0,12 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$. Achados adicionais incluíram efeitos nos testículos ($\geq 0,12 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$) e epidídimos ($\geq 0,36 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$); ambos os órgãos eram macroscopicamente pequenos e diminuíram em peso, bem como fertilidade ($1,08 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$). Quando ratos foram acasalados novamente depois de um período sem dosagem de 9 semanas, os efeitos sobre o esperma e a fertilidade foram piores, mas houve recuperação parcial da baixa espermatogônia e espermátócitos nos testículos. No estudo de toxicidade de 6 semanas com gentuzumabe ozogamicina, efeitos sobre os órgãos reprodutivos masculinos (testículos, epidídimos e glândula mamária) foram observados a $\geq 2,4 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ (aproximadamente 18 vezes a exposição clínica humana após a terceira dose humana de 3 mg/m^2 com base na AUC). Os efeitos sobre os órgãos reprodutivos masculinos de ratos foram parcialmente reversíveis ou não reversíveis após um período sem dosagem de 4 semanas. Os efeitos nos órgãos reprodutivos de macacos machos em um estudo de toxicidade de 6 semanas incluíram achados nos testículos e epidídimos e redução do peso médio dos testículos em $18 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ (aproximadamente 81 vezes a exposição clínica humana após a terceira dose humana de 3 mg/m^2 com base na AUC_{168}). Durante o estudo de 12 semanas em macacos, os achados adversos no trato reprodutivo de machos sexualmente maduros foram observados a $\geq 2,2 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ (aproximadamente 66 vezes a exposição clínica humana após a terceira dose de 3 mg/m^2 com base na AUC_{168}) e consistiram de leve degeneração de túbulos seminíferos no testículo; detritos celulares no lúmen mínimos ou leves e oligospermia e degeneração epitelial mínima a moderada no epidídimo; e leve atrofia epitelial, leve ectasia do ducto, e estase mínima ou leve de esperma na vesícula seminal.

Toxicidade de desenvolvimento

Em um estudo de desenvolvimento embrionário-fetal em ratos, animais gestantes receberam doses diárias intravenosas até $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ de gentuzumabe ozogamicina durante o período de organogênese. Menor peso corpóreo fetal, maior incidência de costelas onduladas fetais e menor incidência de ossificação esquelética fetal foram observados a $\geq 0,15 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$. Aumento da letalidade embrionária e anomalias morfológicas fetais (malformações digitais, ausência do arco aórtico, anomalias nos ossos longos nos membros dianteiros, escápula disforme, ausência de centro vertebral e esterno fundido) foram observados a $0,36 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$. O aumento da letalidade embrionária também foi observado na presença de toxicidade materna a $\geq 0,36 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ em estudos de fertilidade feminina e desenvolvimento embrionário precoce. Todas as doses com efeitos embrionário-fetais foram observadas na presença de toxicidade materna. A menor dose com efeitos embrionário-fetais em ratos ($0,15 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$) foram 9,7 vezes a exposição clínica humana após a terceira dose humana de 3 mg/m^2 com base na AUC_{168} .

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao gentuzumabe ozogamicina ou a qualquer outro componente da formulação do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hepatotoxicidade, Incluindo Doença Venó-oclusiva Hepática (DVO)

Foram notificados casos de hepatotoxicidade, incluindo eventos de DVO hepática potencialmente fatais e por vezes fatais, em pacientes recebendo Mylotarg[®] como agente único ou como parte de um regime de quimioterapia combinada (vide item 9. Reações Adversas).



No ALFA-0701, foram reportados eventos de DVO em 6/131 (5%) pacientes adultos durante ou após o tratamento com Mylotarg[®], ou após transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). O tempo mediano desde a dose de Mylotarg[®] até o início da DVO foi de 9 dias (intervalo: 2-298 dias), ocorrendo 5 eventos no período de 28 dias após qualquer dose de Mylotarg[®] e 1 evento ocorrendo mais de 28 dias após a última dose de Mylotarg[®]. Três dos 6 eventos de DVO foram fatais. A DVO foi também reportada em 2 pacientes no braço controle do ALFA-0701 após receber Mylotarg[®] como terapêutica para a LMA recidivante.

Com base numa análise efetuada em ensaios clínicos, o risco de DVO foi mais elevado em pacientes adultos que receberam doses mais elevadas de Mylotarg[®] em monoterapia, em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave antes de receber Mylotarg[®], em pacientes tratados com Mylotarg[®] após TCHTH e em pacientes que foram submetidos a TCHTH após tratamento com Mylotarg[®]. Os pacientes com insuficiência hepática moderada/grave antes do tratamento com Mylotarg[®] tinham uma probabilidade 8,7 vezes superior de desenvolver DVO em comparação com os pacientes sem insuficiência hepática moderada/grave no início do tratamento. Os pacientes tratados com Mylotarg[®] para recidiva após TCHTH tinham uma probabilidade 2,6 vezes superior de desenvolver DVO em comparação com os pacientes sem TCHTH prévia. Os pacientes que foram submetidos a TCHTH após o tratamento com Mylotarg[®] apresentaram uma probabilidade 2,9 vezes superior de desenvolver DVO após TCHTH em comparação com os pacientes sem TCHTH após o tratamento com Mylotarg[®]. Apesar de não se ter encontrado qualquer relação entre a DVO e o tempo de TCHTH relativo a doses mais elevadas de Mylotarg[®] em monoterapia, o estudo ALFA-0701 recomendou um intervalo de 2 meses entre a última dose de Mylotarg[®] e TCHTH.

Avaliar os níveis de ALT, AST, bilirrubina total e fosfatase alcalina antes de cada dose de Mylotarg[®]. Após o tratamento com Mylotarg[®], monitorar frequentemente os sinais e sintomas de DVO; estes podem incluir aumentos da ALT, AST, bilirrubina total, hepatomegalia (que pode ser dolorosa), rápido aumento de peso e ascite. A monitorização apenas da bilirrubina total pode não identificar todos os pacientes com risco de DVO. Em pacientes que desenvolvam testes hepáticos anormais, recomenda-se uma monitorização mais frequente dos testes hepáticos e dos sinais e sintomas clínicos de hepatotoxicidade. Para os pacientes que seguem para o TCHTH, monitorar frequentemente os testes hepáticos durante o período pós-TCHTH, conforme apropriado.

Gerenciar os sinais ou sintomas de toxicidade hepática através da interrupção ou descontinuação de Mylotarg[®] (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Em pacientes que apresentam DVO, descontinue o tratamento com Mylotarg[®] e trate de acordo com a prática clínica habitual.

Reações relacionadas à infusão (incluindo anafilaxia)

Podem ocorrer reações relacionadas à infusão fatais ou potencialmente fatais durante ou nas 24 horas seguintes à infusão de Mylotarg[®] (vide item 9. Reações Adversas). Os sinais e sintomas de reações relacionadas com a infusão podem incluir febre, calafrios, hipotensão, taquicardia, hipóxia e insuficiência respiratória.

Medicar antes da infusão de Mylotarg[®] (vide item 8. Posologia e administração). Monitorar frequentemente os sinais vitais durante a infusão. Interromper imediatamente a infusão em pacientes que desenvolvam evidência de reação à infusão, especialmente dispneia, broncoespasmo ou hipotensão. Monitorar os pacientes durante e pelo menos 1 hora após o final da infusão ou até que os sinais e sintomas desapareçam completamente. Descontinuar a utilização de Mylotarg[®] em pacientes que desenvolvam sinais ou sintomas de anafilaxia, incluindo sintomas respiratórios graves ou hipotensão clinicamente significativa (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Hemorragia

Mylotarg[®] é mielossupressor e pode causar hemorragias fatais ou potencialmente fatais devido à trombocitopenia prolongada. No ALFA-0701 (Mylotarg[®] em associação com quimioterapia), foram reportados eventos hemorrágicos de todos os graus e de Grau 3-4 em 118/131 (90%) e 27/131 (21%) pacientes, respectivamente. Ocorreram eventos hemorrágicos fatais (incluindo hematoma cerebral, hematoma intracraniano e hematoma subdural) em 4/131pacientes (3%). Ocorreu trombocitopenia com contagens de plaquetas inferiores a $50 \times 10^9/L$, persistindo por mais de 42 dias em 19 pacientes (19%) na fase de indução (vide item 9. Reações Adversas). A proporção de pacientes com trombocitopenia persistente aumentou com fases de tratamento progressivas e foi mais elevada em pacientes tratados com Mylotarg[®] mais quimioterapia do que com quimioterapia isolada (vide item 9. Reações Adversas).

Avaliar as contagens sanguíneas antes de cada dose de Mylotarg[®] e monitorar frequentemente as contagens sanguíneas após o tratamento com Mylotarg[®] até à resolução das citopenias. Monitorar os pacientes quanto a



sinais e sintomas de hemorragia durante o tratamento com Mylotarg[®]. Gerenciar sangramento grave, hemorragia ou trombocitopenia persistente através do atraso da próxima dose ou descontinuação permanente de Mylotarg[®] (vide item 8. Posologia e Modo de Usar) e fornecer cuidados de suporte de acordo com a prática habitual.

Prolongamento do intervalo QT

Foi observado um prolongamento do intervalo QT em pacientes tratados com outros medicamentos contendo caliqueamicina. Ao administrar Mylotarg[®] a pacientes com história ou predisposição para prolongamento do intervalo QTc, que estejam tomando medicamentos que são conhecidos por prolongarem o intervalo QT, e a pacientes com distúrbios eletrolíticos, obtenham eletrocardiogramas (ECGs) e eletrólitos antes do início do tratamento e conforme necessário durante a administração.

Utilização em LMA com risco adverso citogenético

A eficácia de Mylotarg[®] foi demonstrada em pacientes com LMA com citogenética de risco intermediário e favorável, com incerteza quanto ao efeito em pacientes com citogenética adversa (vide item 2. Resultados de Eficácia). Para os pacientes que estão sendo tratados com Mylotarg[®] em combinação com DNR e AraC para LMA primária recém-diagnosticada, quando os resultados dos testes citogenéticos estiverem disponíveis, considere se o benefício potencial de continuar o tratamento com Mylotarg[®] supera os riscos para cada paciente.

Toxicidade embrio-fetal

Com base no seu mecanismo de ação e resultados de estudos em animais, Mylotarg[®] pode causar dano embrio-fetal quando administrado a uma mulher grávida. Em estudos em animais, o gentuzumabe ozogamicina causou toxicidade embrio-fetal, começando com uma dose aproximadamente 0,4 vezes a exposição em pacientes com a dose máxima recomendada, com base na área sob a curva de concentração-tempo (AUC).

Informe as mulheres grávidas sobre o potencial risco para o feto. Aconselhar as mulheres em idade reprodutiva a utilizarem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Mylotarg[®] e por pelo menos 6 meses após a dose final. Aconselhar os homens com parceiras com potencial reprodutivo para utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Mylotarg[®] e durante pelo menos 3 meses após a última dose (vide item Uso em populações específicas).

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de Mylotarg[®] no intervalo QT corrigido foi avaliado no estudo de monoterapia B1761031 (vide item 3. Características Farmacológicas).

Uso em populações específicas

Gravidez

- **Resumo do Risco**

Com base no seu mecanismo de ação e resultados de estudos em animais (vide itens 3. Características Farmacológicas - Mecanismo de Ação e 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos), Mylotarg[®] pode causar dano embrio-fetal quando administrado a uma mulher grávida. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Mylotarg[®] em mulheres grávidas para avaliar o risco associado ao fármaco. Em estudos de reprodução em animais, o gentuzumabe ozogamicina causou toxicidade embrio-fetal, incluindo anomalias estruturais e alterações no crescimento, a exposições sistêmicas maternas superiores ou iguais a 0,4 vezes a exposição em pacientes com a dose máxima recomendada com base na AUC (vide subitem Dados). Informe as mulheres grávidas sobre o potencial risco para o feto.

Desconhece-se o risco histórico estimado de anomalias congênitas graves e aborto espontâneo para a população indicada. Todas as gravidezes apresentam um risco de ocorrência de malformações congênitas, interrupção ou outros efeitos adversos. Na população geral dos EUA, o risco estimado de ocorrência de anomalias congênitas graves e aborto espontâneo em gravidezes clinicamente reconhecidas é de 2-4% e 15-20%, respectivamente.

- **Dados**

- Dados em Animais

Em um estudo de desenvolvimento embrio-fetal em ratos, as fêmeas grávidas receberam doses intravenosas diárias de até 1,2 mg/m²/dia de gentuzumabe ozogamicina durante o período de organogênese. Toxicidades embrio-fetais incluindo atraso do crescimento fetal, como evidenciado pela diminuição do peso dos fetos vivos,



incidência de costelas onduladas fetais e ossificação óssea retardada foram observadas com doses superiores ou iguais a 0,15 mg/m²/dia. Observou-se um aumento da letalidade embrio-fetal e anomalias morfológicas fetais (malformações digitais, ausência do arco aórtico, anomalias nos ossos longos nos membros anteriores, escápulas em forma errada, ausência de um centro vertebral e esterno fundido) com dose superior ou igual a 0,36 mg/m²/dia. Todas as doses com efeitos embrio-fetais foram observadas na presença de toxicidade materna que incluiu diminuições no aumento de peso corporal gestacional, no consumo de alimentos e no peso do útero gravídico. A dose mais baixa em que se observaram efeitos embrio-fetais em ratos (0,15 mg/m²/dia) foi 0,4 vezes a exposição em pacientes com a dose máxima recomendada em humanos, com base na AUC.

Lactação

- **Resumo do Risco**

Não existem dados sobre a presença de gentuzumabe ozogamicina ou dos seus metabólitos no leite humano, os efeitos no lactente ou os efeitos na produção de leite. Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas graves no lactente, aconselhar as mulheres a não amamentarem durante o tratamento com Mylotarg[®] e durante pelo menos 1 mês após a dose final.

Mulheres e Homens com Potencial Reprodutivo

Mylotarg[®] pode causar dano embrio-fetal quando administrado a uma mulher grávida (vide item Uso em Populações Específicas).

- **Teste de Gravidez**

Verifique a condição de gravidez em mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar o tratamento com Mylotarg[®].

- **Contraceção**

- Mulheres

Aconselhar as mulheres com potencial reprodutivo a utilizarem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Mylotarg[®] e durante pelo menos 6 meses após a última dose (vide item 3. Propriedades Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínica).

- Homens

Aconselhar os homens com parceiras com potencial reprodutivo a utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Mylotarg[®] e durante pelo menos 3 meses após a última dose (vide item 3. Propriedades Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínica).

- **Infertilidade**

- Mulheres

Com base nos resultados obtidos em animais, Mylotarg[®] pode prejudicar a fertilidade feminina (vide item 3. Propriedades Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos).

- Homens

Com base nos resultados obtidos em animais, Mylotarg[®] pode prejudicar a fertilidade masculina (vide item 3. Propriedades Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos).

Uso pediátrico

O uso de Mylotarg[®] para esta indicação é suportado por evidências de estudos de eficácia adequados e bem controlados em adultos com dados de suporte sobre segurança e eficácia no Estudo AAML0531 (NCT00372593). O estudo AAML0531 incluiu pacientes nas seguintes faixas etárias: 2 pacientes com menos de 27 dias de idade, 94 pacientes de 28 dias a menos de 2 anos, 225 pacientes de 2 anos a menos de 12 anos, 175 pacientes de 12 anos a menos de 18 anos, e 36 pacientes com 18 anos ou mais no braço de Mylotarg[®] + quimioterapia. A segurança e eficácia de Mylotarg[®] com quimioterapia padrão em pacientes pediátricos com menos de 1 mês de idade com LMA primária recém-diagnosticada não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

A utilização de Mylotarg[®] em associação com a daunorrubicina e citarabina em pacientes adultos com LMA primária recém-diagnosticada é suportada por um ensaio randomizado, controlado, que incluiu 50 pacientes com



idade igual ou superior a 65 anos. Não se observaram diferenças gerais de segurança ou eficácia entre estes indivíduos e os indivíduos mais jovens. A utilização de Mylotarg[®] em monoterapia em pacientes adultos com LMA recém-diagnosticada é suportada por um ensaio randomizado controlado com 118 pacientes tratados com Mylotarg[®]. Todos os pacientes tinham mais de 60 anos e 65% dos pacientes tinham mais de 75 anos. No geral, não se observaram diferenças na eficácia por idade.

Mylotarg[®] é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre o efeito de Mylotarg[®] na capacidade de dirigir e usar máquinas. Foi relatada fadiga durante o tratamento com Mylotarg[®] (vide item 9. Reações Adversas). Portanto, deve se ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos clínicos de interações medicamentosas com Mylotarg[®] (vide item 3. Características Farmacológicas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mylotarg[®] deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 °C e 8 °C). Conservar o frasco-ampola na embalagem original para proteger da luz. Não congelar. Pode ser utilizado por 60 meses a partir da data de fabricação.

Solução reconstituída e diluída

Proteja as soluções reconstituídas e diluídas de Mylotarg[®] da luz. As soluções devem ser usadas imediatamente. Não congele a solução reconstituída ou diluída.

Se o produto não puder ser usado imediatamente:

- Após a reconstituição, o frasco-ampola original deve ser protegido da luz e pode ser armazenado por até 16 horas em uma geladeira (2 °C - 8 °C) ou até 3 horas em temperatura ambiente (entre 20 °C - 25 °C).
- A solução diluída deve ser protegida da luz e pode ser armazenada por até 18 horas em uma geladeira (2 °C - 8 °C) e por até 6 horas em temperatura ambiente (entre 20 °C - 25 °C). O tempo permitido em temperatura ambiente (entre 20 °C - 25 °C) inclui o tempo necessário para a preparação da solução diluída, equilíbrio da solução, se necessário, e administração ao paciente. O tempo máximo desde a preparação da solução diluída até a administração não deve exceder 24 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas

Mylotarg[®] 4,5 mg: Pó ou bolo branco a esbranquiçado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se a pré-medicação com corticosteroide, anti-histamínico e paracetamol com uma hora de antecedência à dosagem de Mylotarg[®] para o alívio dos sintomas relacionados à infusão (vide item 5. Advertências e Precauções).

Devem ser tomadas medidas adequadas para ajudar na prevenção do desenvolvimento de hiperuricemia de lise tumoral, como hidratação, administração de anti-hiperuricêmicos ou outros agentes usados no tratamento de hiperuricemia (vide item 5. Advertências e Precauções).



Para pacientes que apresentem hiperleucocitose (contagem de leucócitos $>30.000/\text{mm}^3$), recomenda-se a citorredução anteriormente à administração do Mylotarg[®] (vide Tabela 8).

O Mylotarg[®] deve ser reconstituído e diluído anteriormente à administração (vide subitem Precauções especiais para descarte e manuseio).

Posologia

LMA primária CD33-positivo recém-diagnosticada (regime de combinação)

Pacientes adultos

A dose recomendada de Mylotarg[®] é $3 \text{ mg}/\text{m}^2$. O ciclo de tratamento, incluindo o Mylotarg[®] na terapia de combinação com LMA primária CD33-positivo recém-diagnosticada, consiste em um ciclo de indução e dois ciclos de consolidação.

Indução

A dose recomendada de Mylotarg[®] é de $3 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ (até um máximo de um frasco-ampola de 4,5 mg) através de infusão durante 2 horas nos Dias 1, 4 e 7 em associação com infusão de daunorrubicina (DNR) $60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ durante 30 minutos nos Dias 1 a 3 e citarabina (AraC) $200 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ por infusão contínua nos Dias 1 a 7.

Caso uma segunda indução seja necessária, o Mylotarg[®] não deverá ser administrado durante o segundo tratamento de indução. Durante o segundo ciclo de indução, devem ser administrados apenas DNR e AraC na seguinte dosagem recomendada: DNR $35 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ nos Dias 1 e 2, e AraC $1 \text{ g}/\text{m}^2$ a cada 12 horas, nos Dias 1 a 3.

Consolidação

Para pacientes que apresentem uma remissão completa (RC) após indução, definida como menos de 5% de blastos numa medula normocelular e uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) superior a $1,0 \times 10^9$ células/L com uma contagem de plaquetas igual ou superior a $100 \times 10^9/\text{L}$ no sangue periférico na ausência de transfusão, recomenda-se até 2 ciclos de consolidação de DNR intravenoso ($60 \text{ mg}/\text{m}^2$ durante 1 dia [primeiro ciclo] ou 2 dias [segundo ciclo]) em associação com AraC intravenoso ($1 \text{ g}/\text{m}^2$ por 12 horas, infusão durante 2 horas nos Dias 1 a 4) com Mylotarg[®] intravenoso (infusão de $3 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ durante 2 horas até a dose máxima de um frasco-ampola de 4,5 mg no Dia 1). A Tabela 7 mostra os regimes posológicos de Mylotarg[®] em associação com quimioterapia.

Tabela 7. Regimes posológicos do Mylotarg[®] em associação com quimioterapia

Ciclo de tratamento	Mylotarg [®]	daunorrubicina	citarabina
Indução ^a	$3 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ (até o máximo de 4,5 mg/dose) nos Dias 1, 4 e 7	$60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ nos Dias 1-3	$200 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ nos Dias 1-7
Segunda indução (se necessária)	Mylotarg [®] não deve ser administrado durante a segunda indução	$35 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ nos Dias 1-2	$1 \text{ g}/\text{m}^2/\text{a}$ cada 12 horas nos Dias 1-3
Ciclo de consolidação 1 ^{a,b}	$3 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ (até o máximo de 4,5 mg/dose) no Dia 1	$60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ no Dia 1	$1 \text{ g}/\text{m}^2/\text{a}$ cada 12 horas a partir dos Dias 1-4
Ciclo de consolidação 2 ^{a,b}	$3 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ (até o máximo de 4,5 mg/dose) no Dia 1	$60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ nos Dias 1-2	$1 \text{ g}/\text{m}^2/\text{a}$ cada 12 horas a partir dos Dias 1-4

- a. Consulte as Tabelas 8 e 9 para informações sobre modificação de dosagem.
 b. Para pacientes que apresentam remissão completa após a indução.

Pacientes pediátricos (1 mês de idade ou mais)

A dose recomendada de Mylotarg® em pacientes pediátricos com 1 mês de idade ou mais com LMA primária não tratada anteriormente é:

- 3 mg/m² para pacientes com área de superfície corporal (BSA) maior ou igual a 0,6 m².
- 0,1 mg/kg para pacientes com BSA inferior a 0,6 m².

Para a Indução 1, Mylotarg® é administrado uma vez associado a quimioterapia padrão. Mylotarg® não é administrado no segundo ciclo de indução.

Mylotarg® não é administrado no primeiro ou terceiro ciclos de intensificação. Para a Intensificação 2, Mylotarg® é administrado uma vez associado a quimioterapia padrão. Considere os riscos e benefícios potenciais antes de administrar Mylotarg® durante a Intensificação 2.

Alterações no cronograma e dosagem

Alteração no cronograma para hiperleucocitose

Em pacientes com LMA não tratada previamente com hiperleucocitose (contagem de leucócitos >30.000/mm³), recomenda-se a citorredução tanto com leucaférese, hidroxíureia oral ou AraC com ou sem hidroxíureia, para reduzir a contagem de leucócitos periféricos 48 horas anteriormente à administração de Mylotarg® (vide item 5. Advertências e Precauções).

No caso de uso da AraC para a leucorredução, com ou sem hidroxíureia, em pacientes com LMA primária com hiperleucocitose não tratados previamente, recebendo Mylotarg® junto à terapia de combinação, aplica-se o seguinte cronograma alterado (Tabela 8):

Tabela 8. Alteração do cronograma para o tratamento de hiperleucocitose com citarabina

Ciclo de tratamento	Mylotarg®	daunorrubicina	citarabina	hidroxíureia
Indução ^a	3 mg/m ² /dose (até o máximo de 4,5 mg/dose) nos dias 3, 6 e 9	60 mg/m ² /dia nos Dias 3-5	200 mg/m ² /dia nos Dias 1-7	Dia 1 (conforme a prática médica padrão)

- a. Consulte a Tabela 9 para obter informações adicionais sobre modificação da dose.

Modificação de dose devido a reações adversas medicamentosas

A modificação da dose de Mylotarg® é recomendada com base na segurança e tolerabilidade individuais (vide item 5. Advertências e Precauções). O manejo de algumas reações adversas medicamentosas pode exigir interrupção da dose ou descontinuação permanente do Mylotarg® (vide item 5. Advertências e Precauções e item 9. Reações Adversas).

A Tabela 9 mostra as diretrizes de modificação da dose para toxicidades hematológica e não hematológica.

Tabela 9. Modificações de dosagem para toxicidades hematológica e não hematológica

Toxicidades hematológica e não hematológica	Ação recomendada
Para pacientes que recebem Mylotarg® em terapia combinada	
Trombocitopenia persistente	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos: Se a contagem de plaquetas não se recuperar para, no mínimo, 100.000 mm³ dentro de 14 dias após a data planejada de início do ciclo de consolidação (14 dias após a recuperação hematológica após o ciclo anterior), interrompa o uso de Mylotarg® (não administre o Mylotarg® nos ciclos de consolidação).

Tabela 9. Modificações de dosagem para toxicidades hematológica e não hematológica

Toxicidades hematológica e não hematológica	Ação recomendada
	<ul style="list-style-type: none"> Pediátricos: Os pacientes devem apresentar uma contagem de plaquetas de 75.000/mm³ antes do próximo ciclo (indução ou intensificação).
Neutropenia persistente	<ul style="list-style-type: none"> Adultos: Se a contagem de neutrófilos não se recuperar para mais de 500 mm³ dentro de 14 dias após a data planejada de início do ciclo de consolidação (14 dias após a recuperação hematológica após o ciclo anterior), interrompa o uso de Mylotarg[®] (não administre o Mylotarg[®] nos ciclos de consolidação). Pediátricos: Os pacientes devem apresentar uma contagem de neutrófilos de 1.000/mm³ antes do próximo ciclo (indução ou intensificação).
Para todos os pacientes que recebem Mylotarg[®] (monoterapia ou em combinação)	
DVO/SOS	<ul style="list-style-type: none"> Interrompa o uso do Mylotarg[®] (vide item 5. Advertências e Precauções).
Bilirrubina total maior que 2 × LSN ou AST e/ou ALT maior que 2,5 × LSN	<ul style="list-style-type: none"> Adie o tratamento com Mylotarg[®] até a recuperação da bilirrubina total para, no máximo, 2 × LSN e AST e ALT para, no máximo, 2,5 × LSN antes de cada dose. Omita a dose programada se houver atraso de mais de dois dias entre as infusões sequenciais.
Reações relacionadas à infusão	<ul style="list-style-type: none"> Interrompa a infusão e institua um tratamento médico adequado com base na severidade dos sintomas. Os pacientes devem ser monitorados até que os sinais e sintomas sejam resolvidos completamente e a infusão possa ser retomada. Considere a descontinuação permanente do tratamento para reações à infusão graves ou com risco de morte (vide item 5. Advertências e Precauções).
Outras toxicidades não hematológicas graves ou com risco de morte	<ul style="list-style-type: none"> Adie o tratamento com Mylotarg[®] até a recuperação para uma severidade no máximo leve. Considere omitir a dose programada se o atraso for maior que dois dias entre as infusões sequenciais.

Abreviações: ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; SOS = síndrome de obstrução sinusoidal; DVO = doença veno-oclusiva; LSN = limite superior do normal.

Populações especiais

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste da dose de Mylotarg[®] em pacientes com insuficiência hepática definida por bilirrubina total $\leq 2 \times$ limite superior do normal (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN. Adiar Mylotarg[®] até à recuperação da bilirrubina total para $\leq 2 \times$ LSN e AST e ALT para $\leq 2,5 \times$ LSN antes de cada dose (vide Tabela 9 e item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). Mylotarg[®] não foi estudado em pacientes portadores de insuficiência hepática grave.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste da dose de Mylotarg[®] em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Mylotarg[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste da dose de Mylotarg[®] em pacientes idosos (≥ 65 anos) (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Método de administração

Administre Mylotarg[®] por via intravenosa por infusão durante um período de 2 horas, sob monitoramento clínico rigoroso, incluindo pulso, pressão arterial e temperatura. Não administre Mylotarg[®] como injeção intravenosa ou *bolus* (vide subitem Precauções especiais para descarte e manuseio).



Precauções especiais para descarte e manuseio

Use técnica asséptica adequada para os procedimentos de reconstituição e diluição. Mylotarg® é sensível à luz e precisa ser protegido contra luz ultravioleta durante a reconstituição, a diluição e a administração.

Reconstituição

- Calcular a dose (mg) necessária de Mylotarg®.
- Antes da reconstituição, deixar o frasco-ampola atingir a temperatura ambiente (entre 20 °C - 25 °C) por aproximadamente 5 minutos. Reconstituir cada frasco-ampola de 4,5 mg com 5 mL de água para injeção para obter uma solução de uso único de 1 mg/mL de gentuzumabe ozogamicina.
- Mexa suavemente a ampola para ajudar a dissolução. Não agitar.
- Inspeccionar a solução reconstituída quanto a partículas e descoloração. A solução reconstituída pode conter pequenas partículas brancas a esbranquiçadas, opacas a translúcidas e amorfas a fibrosas.
- Mylotarg® não contém conservantes bacteriostáticos.
- Se a solução reconstituída não puder ser usada imediatamente, ela pode ser armazenada no frasco-ampola original por até 16 horas em uma geladeira (2 °C – 8 °C), ou até 3 horas em temperatura ambiente (entre 20 °C - 25 °C). Proteger da luz e não congelar.

Diluição

- Calcular o volume necessário da solução reconstituída necessária para obter a dose adequada de acordo com a área de superfície corporal do paciente. Retirar esta quantidade do frasco-ampola usando uma seringa. As ampolas de Mylotarg® contêm 4,5 mg de medicamento sem excesso de volume. Quando reconstituído para uma concentração de 1 mg/mL conforme indicado, o teor extraível do frasco-ampola é de 4,5 mg (4,5 mL). Proteger da luz. Descartar qualquer solução reconstituída não utilizada deixada no frasco-ampola.
- As doses devem ser misturadas a uma concentração entre 0,075 mg/mL e 0,234 mg/mL de acordo com as seguintes instruções:
 - Doses inferiores a 3,9 mg devem ser preparadas para administração por seringa. Adicionar a solução reconstituída de Mylotarg® a uma seringa com solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para uma concentração final entre 0,075 mg/mL a 0,234 mg/mL. Proteger da luz.
 - Doses maiores ou iguais a 3,9 mg devem ser diluídas em uma seringa ou bolsa intravenosa em um volume apropriado de solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para garantir uma concentração final entre 0,075 mg/mL a 0,234 mg/mL. Proteger da luz.
- Inverter suavemente o recipiente de infusão para misturar a solução diluída. Não agitar.
- Após diluição com solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%), a solução de Mylotarg® deve ser infundida imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, a solução diluída pode ser armazenada por até 18 horas em uma geladeira (2 °C - 8 °C) e por até 6 horas em temperatura ambiente (entre 20 °C - 25 °C). O tempo permitido em temperatura ambiente (entre 20 °C - 25 °C) inclui o tempo necessário para a preparação da solução diluída, equilíbrio da solução, se necessário, e administração ao paciente. O tempo máximo desde a preparação da solução diluída até a administração não deve exceder 24 horas. Proteger da luz e não congelar.
- Recomenda-se que o recipiente de infusão seja feito de cloreto de polivinila (PVC) com DEHP, etileno vinil acetato (EVA) ou poliolefina (polipropileno e/ou polietileno).

Administração

- A filtração da solução diluída é necessária. Um filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 micron de baixa ligação proteica, deve ser usado em linha para a infusão de Mylotarg®.
- As doses administradas por seringa devem utilizar filtro de infusão com pequenas linhas (*microbore*), de baixa ligação as proteínas, de 0,2 microns de polietersulfona (PES).
- Durante a infusão, a bolsa intravenosa ou seringas precisam ser protegidas da luz (incluindo luz ultravioleta) usando uma cobertura de bloqueio de luz. A linha de infusão não precisa ser protegida da luz.



- Infundir a solução diluída por duas horas. A infusão deve ser completada antes do final do período de armazenamento permitido de 6 horas da solução diluída em temperatura ambiente (entre 20 °C - 25 °C).
- Recomenda-se linhas de infusão feitas de PVC (DEHP- / ou não contendo DEHP), poliuretano ou polietileno.

Não misturar Mylotarg® ou administrar como uma infusão com outros medicamentos.

Consulte também o item 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento para informações adicionais sobre diluição, armazenamento e infusão.

Descarte

Devem ser usados procedimentos de descarte de lixo tóxico adequados para medicamentos oncológicos.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil geral de segurança de Mylotarg® é baseado em dados de pacientes com leucemia mieloide aguda dos estudos de terapia combinada ALFA-0701, AAML0531, estudos de monoterapia e da experiência pós-comercialização.

Terapia combinada em LMA não tratada previamente

Adulto

No estudo da terapia combinada em adultos ALFA-0701, os dados de segurança que consistem em eventos adversos emergentes do tratamento selecionados (TEAEs) considerados mais importantes para a compreensão do perfil de segurança do Mylotarg® consistiram em todos os graus de hemorragia, todos os graus de DVO e infecções graves. Todos esses TEAEs foram considerados reações adversas ao medicamento. As informações sobre reações adversas ao medicamento nos estudos em monoterapia (Estudos 201/202/203) são apresentadas na Tabela 11, a fim de fornecer uma caracterização completa das reações adversas medicamentosas.

No estudo de terapia combinada em adultos ALFA-0701, as reações adversas medicamentosas graves clinicamente relevantes foram hepatotoxicidade, incluindo DVO/SOS (3,8%), hemorragia (9,9%), infecção grave (41,2%) e SLT (1,5%). Nos estudos em monoterapia (Estudos 201/202/203), as reações adversas medicamentosas graves clinicamente relevantes também incluíram reações relacionadas à infusão (2,5%), trombocitopenia (21,7%) e neutropenia (34,3%).

As reações adversas medicamentosas mais comuns (>30%) no estudo da terapia combinada em adultos-ALFA-0701 foram hemorragia e infecção. Nos estudos em monoterapia (Estudos 201/202/203), as reações adversas medicamentosas mais comuns (>30%) incluíram pirexia, náusea, infecção, calafrios, hemorragia, vômito, trombocitopenia, fadiga, dor de cabeça, estomatite, diarreia, dor abdominal e neutropenia.

As reações adversas medicamentosas mais frequentes (≥1%) que levaram à descontinuação permanente no estudo de terapia combinada em adultos ALFA-0701 foram trombocitopenia, DVO, hemorragia e infecção. As reações adversas medicamentosas mais frequentes (≥1%) que levaram à descontinuação permanente nos estudos em monoterapia (Estudos 201/202/203) foram infecção, hemorragia, falência múltipla de órgãos e DVO.

Pediatria

No estudo de terapia combinada na pediatria AAML0531, os dados de segurança coletados incluíram eventos adversos não hematológicos de Grau 3 e 4, mortes, DVO/SOS e prolongamento da neutropenia e trombocitopenia.

No braço do período de Indução 1 de Mylotarg® + quimioterapia, as reações adversas fatais (em termos agrupados) foram infecção (1 [0,19%]), falência múltipla de órgãos (1 [0,19%]) e hemorragia (2 [<0,38%]).



No braço do período de Intensificação 2 de Mylotarg[®] + quimioterapia, as reações adversas fatais (por termos agrupados) foram hemorragia (1 [0,31%]).

Lista tabulada de reações adversas medicamentosas

As Tabelas 10 e 11 mostram as reações adversas relatadas em pacientes com LMA primária não tratados previamente que receberam Mylotarg[®] em estudos de combinação ALFA-0701 e AAML0531, respectivamente.

A Tabela 12 mostra as reações adversas reportadas em pacientes com LMA recidivada ou refratária que receberam Mylotarg[®] em estudos de monoterapia. **Tabela 10. Reações adversas selecionadas** em pacientes que receberam Mylotarg[®] no estudo de terapia combinada (ALFA- 0701)**

Classes de sistemas de órgãos Frequência Termo preferencial	Mylotarg [®] + daunorrubicina + citarabina (N=131)		daunorrubicina + citarabina (N=137)	
	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %

Classes de sistemas de órgãos Frequência Termo preferencial	Mylotarg® + daunorrubicina + citarabina (N=131)		daunorrubicina + citarabina (N=137)	
	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %
Infecções e infestações				
Muito comum				
Infecção ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Distúrbios vasculares				
Muito comum				
Hemorragia ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Distúrbios hepatobiliares				
Comuns				
Doença veno-oclusiva hepática ^c	4,6	2,3	1,5	1,5
Exames laboratoriais***				
Muito comum				
Diminuição da hemoglobina	100	86,2	100	89,7
Diminuição das plaquetas	100	100	100	100
Diminuição dos glóbulos brancos	100	100	99,3	99,3
Diminuição dos linfócitos (absolutos)	98,5	90,7	97,8	89,6
Diminuição dos neutrófilos	97,7	96,1	98,5	97,0
Hiperglicemia	92,0	19,2	91,1	17,8
Aumento da aspartato aminotransferase (AST)	89,2	14,0	73,9	9,0
Aumento do tempo de protrombina	84,8	3,3	89,1	0
Tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado	80,0	6,4	57,5	5,5
Aumento da fosfatase alcalina	79,7	13,3	68,9	5,3
Aumento da alanina aminotransferase (ALT)	78,3	10,9	81,3	15,7
Aumento da bilirrubina sanguínea	51,6	7,1	50,8	3,8
Hiperuricemia	32,5	2,6	28,5	0

Abreviações: N = número de pacientes; TP = termo preferencial.

* Incluindo desfechos fatais.

** Apenas foram coletados dados de segurança selecionados neste estudo de LMA recém diagnosticada.

*** A frequência baseia-se em valores laboratoriais (Grau por NCI CTCAE v4.03).

^a Infecção inclui Seps e Bacteremia (53,4%), Infecção fúngica (15,3%), Infecção do trato respiratório inferior (5,3%), Infecção bacteriana (9,2%), Infecção gastrointestinal (8,4%), Infecção cutânea (2,3%) e Outras infecções (28,4%).

^b Hemorragia inclui Hemorragia do sistema central (3,1%), Hemorragia gastrointestinal superior (33,6%), Hemorragia gastrointestinal inferior (17,6%), Hemorragia subcutânea (60,3%), Outras hemorragias (64,9%) e Epistaxe (62,6%).

^c Doença veno-oclusiva hepática inclui os seguintes TPs reportados: Doença veno-oclusiva e Doença veno-oclusiva hepática*.

Tabela 11. Reações Adversas Medicamentosas Durante A Indução 1 e Intensificação 2 em Pacientes Pediátricos Com LMA De Novo Não Tratada Previamente Recebendo Mylotarg® (Terapia Combinada - AAML0531)

	Indução 1	Intensificação 2
--	-----------	------------------

Classes de Sistemas de Órgãos Termo do Grupo da Reação Adversa	GO N=520		Sem GO N=517		GO N=326		Sem GO N=304	
	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %
Distúrbios do sangue e do sistema linfático								
<i>Muito comuns</i>								
Neutropenia febril	32,12	32,12	30,37	30,37	24,23	24,23	22,37	22,37
<i>Incomuns</i>								
Neutropenia ^a	0,19	0,19	0	0	0	0	0	0
Trombocitopenia ^b	0,19	0,19	0	0	0	0	0	0
Distúrbios cardíacos								
<i>Incomuns</i>								
Taquicardia ^c	0,38	0,38	0,19	0,19	1,53	1,53	0,99	0,99
Distúrbios gastrointestinais								
<i>Muito comuns</i>								
Mucosite ^d	10,58	10,58	12,38	12,38	7,67	7,67	4,93	4,93
<i>Comuns</i>								
Diarreia	4,04	4,04	6,96	6,96	4,6	4,6	3,29	3,29
Náusea	4,04	4,04	3,48	3,48	7,06	7,06	3,29	3,29
Vômitos	3,27	3,27	2,13	2,13	3,07	3,07	1,97	1,97
Dor abdominal ^e	2,5	2,5	2,13	2,13	3,99	6,99	1,97	1,97
<i>Incomuns</i>								
Ascite	0,77	0,38	0	0	0,92	0	0,33	0
Dispepsia [#]	0,19	0,19	0	0	0	0	0	0
<i>Frequência Desconhecida</i>								
Constipação	0	0	0,19	0,19	0	0	0	0
Distúrbios gerais e alterações no local de administração								
<i>Incomuns</i>								
Pirexia ^f	0,77	0,77	0,97	0,97	1,53	1,53	0,66	0,66
Calafrios	0,38	0,38	0		0	0	0	0
Fadiga ^{#,g}	0,19	0,19	0,19	0,19	0,61	0,61	0,99	0,99
Falência múltipla de órgãos ^{*,#,h}	0,19	0	0,19	0	0	0	0,33	0
Edema ^{#,i}	0,19	0,19	0,58	0,58	0,31	0,31	0,33	0,33
Distúrbios hepatobiliares								
<i>Comuns</i>								
Aumento das transaminases ^j	6,35	6,35	4,64	4,64	7,06	7,06	4,28	4,28
Hiperbilirrubinemia ^k	2,88	2,69	2,9	2,9	1,84	1,84	2,63	2,3
<i>Incomuns</i>								
Doença hepática veno-oclusiva ^{#,l}	0,19	0,19	0	0	0	0	0	0
Distúrbios do sistema imunológico								
<i>Comuns</i>								
Reação relacionada com a infusão ^m	2,69	2,69	2,13	2,13	2,45	2,45	0,99	0,99
Infecções e infestações								
<i>Muito comuns</i>								
Infecção ^{*,n}	35,77	35,58	35,01	34,82	67,48	67,48	69,41	68,75
Metabolismo e nutrição								
<i>Muito comuns</i>								
Diminuição do apetite	15	15	15,28	15,28	18,71	18,71	11,84	11,84
Hiperglicemia ^o	11,35	11,35	10,64	10,64	11,04	11,04	9,21	9,21

Tabela 11. Reações Adversas Medicamentosas Durante A Indução 1 e Intensificação 2 em Pacientes Pediátricos Com LMA De Novo Não Tratada Previamente Recebendo Mylotarg® (Terapia Combinada - AAML0531)

Classes de Sistemas de Órgãos Termo do Grupo da Reação Adversa	Indução 1				Intensificação 2			
	GO N=520		Sem GO N=517		GO N=326		Sem GO N=304	
	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %
<i>Comum</i>								
Síndrome de lise tumoral	1,54	1,54	1,74	1,74	0	0	0	0
Sistema Nervoso								
<i>Comum</i>								
Cefaleia	1,73	1,73	1,16	1,16	2,45	2,45	0,99	0,99
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino								
<i>Comum</i>								
Dispneia ^p	1,35	1,35	2,13	2,13	2,76	2,76	2,3	2,3
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos								
<i>Incomuns</i>								
Prurido [#]	0,19	0,19	0,58	0,58	0	0	0	0
Erupção cutânea ^{#,q}	0,19	0,19	0	0	0	0	0	0
Vasculopatias								
<i>Comuns</i>								
Hemorragia ^{*,r}	6,92	6,54	3,68	3,29	5,83	5,52	2,96	2,96
Hipertensão ^s	3,65	3,65	2,13	2,13	0,31	0,31	0,99	0,99
Hipotensão ^t	3,08	3,08	5,03	4,84	8,59	8,59	7,57	7,57

Tabela 11. Reações Adversas Medicamentosas Durante A Indução 1 e Intensificação 2 em Pacientes Pediátricos Com LMA De Novo Não Tratada Previamente Recebendo Mylotarg® (Terapia Combinada - AAML0531)

Classes de Sistemas de Órgãos Termo do Grupo da Reação Adversa	Indução 1				Intensificação 2			
	GO N=520		Sem GO N=517		GO N=326		Sem GO N=304	
	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %

Abreviações: AE=Acontecimento adverso, LMA=Leucemia Mieloide Aguda, CRF=Formulário de Relatório de Casos, CTCAE=Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos, ECG=eletrocardiograma, N=número de indivíduos avaliáveis, NCI=Instituto Nacional do Câncer, NEC=não classificados em outras posições, SAE=Acontecimento adverso grave, SMQ= Consulta Padronizada ao MedDRA, SOC=Classe de Sistema de Órgãos, DVO=doença hepática veno-oclusiva.

As categorias de frequência foram determinadas por todos os graus de frequência durante o período de Indução 1 do estudo: Muito comuns $\geq 10\%$; Comuns $\geq 1\%$ e $< 10\%$; Incomuns $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$; Raras $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$; Muito raras $< 0,01\%$; Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

* Incluindo resultados fatais.

#Caso único.

**Observado apenas na Intensificação 2.

Os graus máximos CTCAE são exibidos. Os eventos adversos são classificados de acordo com o NCI CTCAE v4.0. O dicionário de codificação MedDRA (v20.1) é aplicado.

O SOC exibido é o SOC associado à reação adversa.

A coleta de EA incluiu EAs relatáveis como EAGs, EAs não-hematológicas de Grau 3 ou superior (qualquer atribuição), intervalo QT prolongado corrigido no ECG e infecções por microrganismo ou clinicamente documentadas de Grau ≥ 3 deveriam ser notificadas juntamente com "Contagem de Neutrófilos Diminuída" se ocorresse. Não foram notificadas plaquetas baixas ou quaisquer outros EA hematológicos baixos. Os pacientes diagnosticados com DVO comunicaram o grau mais elevado de EA específicos (aumento de peso, ascite, dor hepática, aumento da bilirrubina sanguínea, hipertensão portal). O diagnóstico de DVO foi capturado em um formulário de CRF separado.

- a. Neutropenia; Neutropenia, Diminuição da contagem de neutrófilos, Granulocitopenia.
- b. Trombocitopenia; Trombocitopenia, diminuição da contagem de plaquetas.
- c. Taquicardia; Taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, Aumento da frequência cardíaca.
- d. Mucosite; Estomatite, Estomatite aftosa, Glossite, Glossodinia, Inflamação da mucosa, Ulceração da boca, Dor oral, Bolhas da mucosa oral, Eritema da mucosa oral, Dor orofaríngea, Ulceração da língua, Bolhas orofaríngeas, Inflamação anal, Enterite, #, ** Gastrite, Inflamação faríngea, Procite, Oesofagite.
- e. Dor abdominal; Dor abdominal, Dor abdominal inferior, Dor abdominal superior, Tosse abdominal, Desconforto abdominal.
- f. Pirexia; Pirexia, Hipertermia, Aumento da temperatura corporal.
- g. Fadiga; Fadiga, Astenia, Letargia, Mal-Estar.
- h. Falência múltipla de órgãos; Insuficiência multiorgânica, Síndrome de disfunção orgânica múltipla.
- i. Edema; Edema, Edema facial, Edema periférico, Inchaço facial, Edema generalizado, Edema eriorbital.
- j. Aumento das transaminases; Transaminases aumentadas, Lesão hepatocelular, Alanina aminotransferase aumentada, Aspartato aminotransferase aumentada, Enzima hepática aumentada, Alanina aminotransferase, Aaspartato aminotransferase.
- k. Hiperbilirrubinemia; Hiperbilirrubinemia, Aumento da bilirrubina sanguínea.
- l. Doença hepática veno-oclusiva; Doença hepática veno-oclusiva, doença veno-oclusiva.#
- m. Reação relacionada com a infusão; Reação relacionada com a infusão, Hipersensibilidade, Hipersensibilidade ao fármaco, Urticária, #, ** Urticária no local de injeção, Broncospasmo.
- n. Infecção; SOC Infecção e infestação ou HLT todas as vias Infecções bacterianas do trato respiratório inferior, Infecções fúngicas do trato respiratório inferior, Infecções do trato respiratório inferior NEC, Infecções do trato respiratório NEC, Infecções virais do trato respiratório inferior.
- o. Hiperglicemia; Hiperglicemia, Glicose sanguínea aumentada.
- p. Dispneia; Dispneia, Dispneia de esforço.
- q. Erupção cutânea; Erupção cutânea, Dermatite, Dermatite alérgica, Dermatite bolhosa, Dermatite de contato, Dermatite esfoliativa, Erupção medicamentosa, Prurido alérgico, Erupção cutânea eritematosa, Erupção cutânea macular, Erupção cutânea maculo papular, Erupção cutânea papular, # Rash prurido, Erupção vesicular.
- r. Hemorragia; Erupção de Hemorragia em sites da SMQ (excluindo termos laboratoriais).
- s. Hipertensão; Hipertensão, pressão arterial aumentada.
- t. Hipotensão; Hipotensão, pressão sanguínea diminuída.

Tabela 12. Reações adversas em pacientes que receberam Mylotarg® em estudos em monoterapia* e pós-comercialização**

Classes de sistemas de órgãos Frequência Termo preferencial	Todos os graus %	Grau 3/4 %
Infecções e infestações		
Muito comum		
Infecção ^a	68,2	32,8
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático		
Muito comum		
Neutropenia febril	19,1	11,6
Trombocitopenia ^b	48,4	48,0
Neutropenia ^c	30,3	29,2
Anemia ^d	27,1	24,2
Leucopenia ^e	26,7	26,7
Comum		
Pancitopenia ^f	5,0	4,3
Linfopenia ^g	3,6	3,2
Distúrbios do sistema imunológico		
Comum		
Reação relacionada à infusão ^h	7,6	3,6
Distúrbios nutricionais e do metabolismo		
Muito comum		
Hiperglicemia ⁱ	11,2	6,9
Diminuição do apetite	27,1	6,1
Comum		
Síndrome da lise tumoral ^{**}	2,5	1,8
Doenças do sistema nervoso		
Muito comum		
Cefaleia	38,3	12,3
Distúrbios cardíacos		
Muito comum		
Taquicardia ^j	13,0	4,3
Distúrbios vasculares		
Muito comum		
Hemorragia ^{*k}	67,1	23,8
Hipotensão ^l	20,2	14,8
Hipertensão ^m	17,3	10,5
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Muito comum		
Dispneia ⁿ	27,4	12,6
Desconhecido		
Pneumonia intersticial [*]		
Distúrbios gastrointestinais		
Muito comum		
Vômitos	60,6	33,6
Diarreia	33,9	14,8
Dor abdominal ^o	33,2	7,2
Náusea	71,1	39,3
Estomatite ^p	36,1	12,3
Constipação	25,3	5,0

Comum		
Ascite	2,9	0,4
Dispepsia	8,7	1,1
Esofagite	1,8	0,7
Desconhecido		
Colite neutropênica*		
Distúrbios hepatobiliares		
Muito comum		
Aumento das transaminases ^q	24,5	18,8
Hiperbilirubinemia ^r	13,0	10,5
Comum		
Doença veno-oclusiva hepática ^s	2,9	1,1
Hepatomegalia	2,5	0,7
Icterícia	2,2	1,1
Função hepática anormal ^t	2,5	1,4
Aumento da gama-glutamilttransferase	1,8	0,7
Incomum		
Insuficiência hepática ^{**}	0,4	0,4
Síndrome de Budd-Chiari [#]	0,4	0,4
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Muito comum		
Erupção cutânea ^u	19,9	5,8
Comum		
Eritema ^v	9,4	2,2
Prurido	5,4	0,4
Doenças renais e urinárias		
Desconhecido		
Cistite hemorrágica*		
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Muito comum		
Pirexia ^w	82,7	52,3
Edema ^x	21,3	3,2
Fadiga ^y	41,2	11,2
Calafrios	67,9	17,3
Comum		
Falência múltipla de órgãos*	2,2	0,7
Exames laboratoriais		
Muito comum		
Aumento da lactato desidrogenase sanguínea	16,6	7,2
Comum		
Aumento do fosfatase alcalina no sangue	8,7	6,1

* Incluindo resultados fatais.

** Incluindo reações adversas fatais no período pós-comercialização.

*** Mylotarg[®] no tratamento da LMA recidivada (9 mg/m²).

#Casos únicos.

Abreviação: TP = termo preferido.

^a Infecção inclui Sepsis e Bacteremia (25,6%), Infecção fúngica (10,5%), Infecção do trato respiratório inferior (13,0%), Infecção do trato respiratório superior (4,3%), Infecção bacteriana (3,6%), Infecção viral (24,2%), Infecção gastrointestinal (3,3%) Infecção cutânea (7,9%) e Outras infecções (19,5%). Foram reportadas também Infecções pulmonares fúngicas pós-comercialização (categoria de frequência desconhecida), incluindo Micose pulmonar e Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*^{*} e infecções bacterianas, incluindo infecção por *Stenotrophomonas*.

-
- b. Trombocitopenia inclui os seguintes TPs reportados: Diminuição da contagem de plaquetas e Trombocitopenia*.
 - c. Neutropenia inclui os seguintes TPs reportados: Neutropenia, Granulocitopenia e Diminuição da contagem de neutrófilos.
 - d. Anemia inclui os seguintes TPs reportados: Anemia e Diminuição da hemoglobina.
 - e. A leucopenia inclui os seguintes TPs reportados: Leucopenia e Diminuição da contagem de leucócitos.
 - f. Pancitopenia inclui os seguintes TPs reportados: Pancitopenia e Insuficiência da medula óssea.
 - g. Linfopenia inclui os seguintes TPs reportados: Linfopenia e Diminuição da contagem de linfócitos.
 - h. Reação relacionada à infusão inclui os seguintes PT reportados: Reação relacionada à infusão, Urticária, Hipersensibilidade, Broncospasmo, Hipersensibilidade ao medicamento e Urticária no local da injeção#.
 - i. Hiperglicemia inclui os seguintes TPs reportados: Hiperglicemia e Aumento da glicose sanguínea#.
 - j. Taquicardia inclui os seguintes TPs reportados: Taquicardia, Taquicardia sinusal, Aumento da frequência cardíaca#, e Taquicardia supraventricular#.
 - k. Hemorragias incluem Hemorragia do sistema nervoso central (5,1%), Hemorragia gastrointestinal superior (21,3%), Hemorragia gastrointestinal inferior (15,2%), Hemorragia subcutânea (28,5%), Outras hemorragias (32,9%) e Epistaxe (28,5%).
 - l. Hipotensão inclui os seguintes TPs reportados: Hipotensão e Redução da pressão arterial.
 - m. Hipertensão inclui os seguintes TPs reportados: Hipertensão e Aumento da pressão arterial.
 - n. Dispneia inclui os seguintes TPs reportados: Dispneia e Dispneia de esforço.
 - o. Dor abdominal inclui os seguintes TPs reportados: Dor abdominal, Dor abdominal inferior, Dor abdominal superior, Desconforto abdominal e Sensibilidade abdominal.
 - p. Estomatite inclui os seguintes TPs reportados: Inflamação da mucosa, Dor orofaríngea, Estomatite, Ulceração da boca, Dor oral, Bolhas na mucosa oral, Estomatite aftosa, Ulceração da língua, Glossodinia, Eritema da mucosa oral, Glossite#, e Bolhas orofaríngeas#.
 - q. Aumento das transaminases incluem os seguintes TPs reportados: Aumento das transaminases, Lesão hepatocelular, Aumento da alanina aminotransferase, Aumento da aspartato aminotransferase e Aumento das enzimas hepáticas.
 - r. Hiperbilirrubinemia inclui os seguintes TPs reportados: Aumento da bilirrubina sanguínea e Hiperbilirrubinemia.
 - s. Doença veno-oclusiva hepática inclui os seguintes TPs reportados: Doença veno-oclusiva e doença veno-oclusiva hepática*#.
 - t. A função hepática anormal inclui os seguintes TPs reportados: Teste de função hepática anormal e Função hepática anormal.
 - u. Erupção cutânea inclui os seguintes TPs reportados: Erupção cutânea, Dermatite#, Dermatite alérgica#, Dermatite bolhosa, Dermatite de contato, Dermatite esfoliativa#, Erupção cutânea medicamentosa, Prurido alérgico# e Erupção cutânea eritematosa#, Erupção cutânea macular, Erupção cutânea maculopapular, Erupção cutânea papular, Erupção cutânea pruriginosa, Erupção cutânea vesicular#.
 - v. Eritema inclui os seguintes TPs reportados: Eritema no local do cateter, Eritema e eritema no local de infusão#.
 - w. Pirexia inclui os seguintes TPs reportados: Pirexia, Temperatura corporal aumentada e Hipertermia.
 - x. Edema inclui os seguintes TPs reportados: Edema, Edema de face, Edema periférico, Rosto inchado, Edema generalizado e Edema periorbital.
 - y. Fadiga inclui os seguintes TPs reportados: Fadiga, Astenia, Letargia e Mal-estar.
-

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas ao medicamento foram identificadas durante o uso pós-aprovação de Mylotarg®. Como essas reações são relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Transtornos gastrointestinais: Colite neutropênica*

Infecções e infestações: Infecções pulmonares por fungos, incluindo micose pulmonar e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii**; e infecções bacterianas, incluindo infecção por *Stenotrophomonas*.

Transtornos renais e urinários: Cistite hemorrágica.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: Pneumonia intersticial.

* incluindo eventos fatais



Descrição das reações adversas selecionadas

Hepatotoxicidade, incluindo DVO/SOS hepático

No estudo da terapia combinada em adultos ALFA-0701 em pacientes com LMA primária não tratados previamente tratados com doses fracionadas de Mylotarg® em combinação com quimioterapia (N=131), foi relatada hepatotoxicidade, incluindo eventos hepáticos severos de DVO/SOS com risco de morte e algumas vezes fatal. Hepatotoxicidade com resultado fatal ocorreu em 5 (3,7%) pacientes no estudo de terapia combinada. No estudo de monoterapia B1761031, os eventos de hepatotoxicidade de Grau 3 incluíram aumento da gama-glutamilttransferase (4,0%), aumento da alanina aminotransferase (2,0%), aumento da aspartato aminotransferase (2,0%), hipoalbuminemia (2,0%) e aumento das transaminases (2,0%). Nenhum paciente apresentou hepatotoxicidade de Grau 4 ou 5.

No estudo da terapia combinada em adultos ALFA-0701 (N=131), eventos de DVO foram relatados em 6 (4,6%) pacientes durante ou após o tratamento, 2 (1,5%) desses eventos foram fatais. Cinco (3,8%) desses eventos de DVO ocorreram dentro de 28 dias da última dose de Mylotarg®. Um evento de DVO ocorreu mais de 28 dias da última dose de Mylotarg®, com um desses eventos ocorrendo alguns dias após o início do regime de condicionamento do TCTH. O tempo mediano desde a última dose de Mylotarg® até o início do DVO foi de nove dias (intervalo: 2-298 dias). DVO também foi relatada em dois pacientes que receberam Mylotarg® como terapia de acompanhamento após recidiva da LMA após tratamento quimioterápico no braço de controle do estudo de terapia combinada. Ambos os pacientes apresentaram DVO mais de 28 dias após a última dose do tratamento com Mylotarg®. Um desses pacientes apresentou DVO 25 dias após o TCTH subsequente.

No estudo de terapia de combinação na pediatria AAML0531, eventos DVO foram relatados em 25/520 (5%) pacientes no braço de Mylotarg®. DVO foi fatal em 2 pacientes. Entre 187 pacientes que tiveram um TCTH no braço de Mylotarg®, DVO ocorreu dentro de 30 dias após o TCTH em 20 (11%) pacientes.

No estudo de monoterapia B1761031, nenhum evento DVO foi relatado para nenhum paciente. No entanto, 1 (2,0%) paciente apresentou síndrome de vazamento capilar fatal com sintomas consistentes com DVO (ascite e hiperbilirrubinemia).

Com base em uma análise de fatores de risco potenciais, pacientes adultos que receberam Mylotarg® não fracionado como monoterapia, pacientes que receberam um TCTH antes da exposição ao gentuzumabe ozogamicina foram 2,6 vezes mais prováveis [intervalo de confiança (IC) de 95%: 1,448; 4,769] de desenvolver DVO comparados aos pacientes sem TCTH antes do tratamento com gentuzumabe ozogamicina, pacientes que receberam um TCTH seguido do tratamento com gentuzumabe ozogamicina foram 2,9 vezes mais prováveis (IC de 95%: 1,502; 5,636) de desenvolver DVO comparados aos pacientes sem TCTH seguido de tratamento com gentuzumabe ozogamicina, e paciente que tiveram insuficiência hepática moderada/grave na avaliação inicial foram 8,7 vezes mais prováveis (IC de 95%: 1,879; 39,862) de desenvolver DVO comparados aos pacientes sem insuficiência hepática moderada/grave na avaliação inicial.

Os pacientes devem ser monitorados em busca de sinais de hepatotoxicidade, conforme recomendado no item 5. Advertências e Precauções. O manejo de sinais ou sintomas de toxicidade hepática pode exigir uma interrupção da dose ou descontinuação de Mylotarg® (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Mielosupressão

No estudo de terapia combinada em adultos ALFA-0701 em pacientes com LMA primária não tratados previamente, tratados com doses fracionadas de Mylotarg® em combinação com quimioterapia, reduções de Grau 3/4 em leucócitos, neutrófilos e plaquetas foram observadas em 131 (100%), 124 (96,1%) e 131 (100%) pacientes, respectivamente.

Recuperação de plaquetas e neutrófilos

Durante a fase de indução no estudo ALFA-0701, 109 (83,2%) e 99 (75,6%) pacientes apresentaram recuperação plaquetária à contagem de 50.000/mm³ e 100.000/mm³, respectivamente. As medianas de tempo da recuperação plaquetária à contagem de 50.000/mm³ e 100.000/mm³ foram 34 e 35 dias, respectivamente. Durante a fase 1 de Consolidação, 92 (94,8%) e 71 (73,2%) pacientes apresentaram recuperação plaquetária à contagem de 50.000/mm³ e 100.000/mm³, respectivamente. As medianas de tempo da recuperação plaquetária à contagem de 50.000/mm³ e 100.000/mm³ foram 32 e 35 dias, respectivamente. Durante a fase 2 de Consolidação, 80 (97,6%) e 70 (85,4%) pacientes apresentaram recuperação plaquetária à contagem de 50.000/mm³ e 100.000/mm³,

respectivamente. As medianas de tempo da recuperação plaquetária à contagem de 50.000/mm³ e 100.000/mm³ foram 36,5 e 43 dias, respectivamente.

Trombocitopenia com contagem de plaquetas <50.000/mm³ persistindo 45 dias após o início da terapia para pacientes que responderam (RC e remissão completa com recuperação plaquetária incompleta [RCp]) ocorreu em 22 (20,4%) pacientes. O número de pacientes com trombocitopenia persistente permaneceu similar durante todo o tratamento (8 [7,4%] pacientes na fase de indução, 8 [8,5%] pacientes na fase 1 de Consolidação e 10 [13,2%] pacientes na fase 2 de Consolidação).

No estudo ALFA-0701, durante a fase de indução, 121 (92,4%) e 118 (90,1%) pacientes apresentaram recuperação de neutrófilos à contagem de neutrófilos absoluta de 500/mm³ e 1.000/mm³, respectivamente. A mediana de tempo da recuperação de neutrófilos à contagem de neutrófilos absoluta de 500/mm³ e 1.000/mm³ foi 25 dias. Na fase 1 de Consolidação da terapia, 94 (96,9%) pacientes apresentaram recuperação à contagem de 500/mm³, e 91 (94%) pacientes recuperação à contagem de 1000/mm³. As medianas de tempo da recuperação de neutrófilos à contagem de 500/mm³ e 1.000/mm³ foram 21 e 25 dias, respectivamente. Na fase 2 de Consolidação da terapia, 80 (97,6%) pacientes apresentaram recuperação à contagem de 500/mm³, e 79 (96,3%) pacientes recuperação à contagem de 1000/mm³. As medianas de tempo para recuperação de neutrófilos à contagem de neutrófilos absoluta de 500/mm³ e 1.000/mm³ foram 22 e 27 dias, respectivamente.

No estudo AAML0531, a adição de Mylotarg[®] à quimioterapia foi associada a uma maior incidência de trombocitopenia e neutropenia prolongadas, particularmente quando usado na Intensificação 2. Durante a Intensificação 2, trombocitopenia prolongada (plaquetas <50.000 mm³ durando do ciclo anterior ao Dia 42 na ausência de leucemia ativa) foi relatado em 64% (190/297) dos pacientes no braço de Mylotarg[®] + quimioterapia em comparação com 55% (146/264) no braço de quimioterapia isolada. Neutropenia prolongada (neutrófilos <500 mm³ durando do ciclo anterior ao Dia 42 na ausência de leucemia ativa) ocorreu em 47% (142/300) versus 43% (118/275) dos pacientes, respectivamente. As citopenias prolongadas foram associadas a mais mortes em remissão no braço de Mylotarg[®] + quimioterapia [29 (5%)] em comparação com o braço de quimioterapia isolada [15 (3%)].

Infecções

No estudo de terapia combinada em adultos ALFA-0701, em pacientes com LMA primária tratados com doses fracionadas de Mylotarg[®] em combinação com quimioterapia (N=131), 102 (77,9%) pacientes apresentaram infecções graves de todas as casualidades (Grau ≥3). Óbito relacionado ao tratamento devido a choque séptico foi reportado em 1 (0,8%) paciente.

No estudo de monoterapia B1761031 (N=50), infecções de Grau 3/4 foram relatadas em 10 (20%) pacientes. As infecções de Grau 3/4 relatadas mais frequentes (≥5,0%) foram sepse e pneumonia em 3 (6,0%) pacientes, cada. Seis (6) (12,0%) pacientes tiveram infecção de Grau 5 (sepse em 4 [8,0%], pneumonia atípica e pneumonia COVID-19 em 1 [2,0%] paciente, cada).

Eventos hemorrágicos/sangramentos

No estudo de terapia combinada em adultos (N=131) ALFA-0701, foram relatados eventos de sangramento/hemorragia de todos os graus e Grau 3/4 em 118 (90,1%) e 27 (20,6%) pacientes, respectivamente. Os eventos de sangramento/hemorragia de Grau 3 mais frequentes foram de hematêmese (3,1), hemoptise (3,1%) e hematúria (2,3%). Eventos de sangramento/hemorragia de Grau 4 foram relatados em 4 (3,1%) pacientes (hemorragia gastrointestinal, hemorragia e hemorragia alveolar pulmonar [2 pacientes]). Eventos fatais de sangramento/hemorragia foram relatados em 3 (2,3%) pacientes (hemorragia cerebral, hemorragia intracraniana e hematoma subdural).

No estudo de combinação na pediatria AAML0531, sangramento fatal ocorreu em 3/520 (<1%) dos pacientes pediátricos. Sangramento de grau 3 ou 4 foi relatado em 66/520 (13%) dos pacientes no braço Mylotarg[®].

No estudo de monoterapia B1761031, os eventos de sangramento/hemorrágicos de todos os graus foram relatados em 16 (32,0%) pacientes. Eventos hemorrágicos de Grau 3/4 ocorreram em 2 (4,0%) pacientes (hemorragia gástrica de Grau 3 e hemorragia intracraniana traumática de Grau 4 em 1 paciente, cada). Não foram relatados eventos de sangramento/hemorrágicos fatais.



Para o manejo de pacientes com infecção grave, sangramento/hemorragia ou outros efeitos da mielossupressão, incluindo neutropenia grave ou trombocitopenia persistente, pode ser necessário um adiamento da dose ou descontinuação permanente de Mylotarg® (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 5. Advertências e Precauções).

Imunogenicidade

Assim como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade.

No estudo de monoterapia B1761031, em 50 pacientes adultos com LMA CD33-positiva recidivante ou refratária, o anticorpo antifármacos (ADA) contra Mylotarg® foi avaliada utilizando dois métodos de eletroquimioluminescência (ECL). Para pacientes cujas amostras de ADA foram testadas positivas, um ensaio baseado em células foi desenvolvido para medir o anticorpo neutralizante (NAb) contra Mylotarg®.

A incidência de ADA e NAb foi de 6 (12,0%) e 1 (2,0%), respectivamente. A presença de ADA não teve efeitos estatisticamente significativos ou clinicamente relevantes na farmacocinética do anticorpo hP67.6 total ou caliqueamicina conjugada. Nenhum dos pacientes apresentou anafilaxia, hipersensibilidade ou outras sequelas clínicas relacionadas ao ADA. Não houve evidência de que a presença de ADA tivesse uma associação direta com quaisquer problemas de segurança em potencial.

A detecção de ADAs é muito dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. A incidência de positividade de anticorpos em um ensaio pode ser influenciada por diversos fatores, inclusive a metodologia do ensaio, concentrações de medicamento circulante, manipulação das amostras, momento da coleta das amostras, medicação concomitante e doença subjacente. Por essa razão, a comparação entre a incidência de anticorpos de Mylotarg® com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganosa.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdosagem com Mylotarg® na experiência clínica. Doses únicas superiores a 9 mg/m² em adultos não foram testadas. O tratamento de superdosagem de Mylotarg® deve consistir em medidas de suporte em geral.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.2110.0480

Farmacêutica Responsável: Andrea T. Nichele – CRF-SP nº 44063

Registrado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado por:

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC

Pearl River - EUA

Embalado por:

Pharmacia & Upjohn Company LLC

Kalamazoo - EUA

Importado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO.

MYLPOI_09

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/02/2023		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2023		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2023	<ul style="list-style-type: none"> DIZERES LEGAIS 	VP VPS	4,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD AMB
25/03/2022	138112522 1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2021	2553917/21- 5	77A. PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	07/03/2022	VP: <ul style="list-style-type: none"> IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: <ul style="list-style-type: none"> IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO INDICAÇÕES 	VP/VPS	4,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD AMB



							<ul style="list-style-type: none"> • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS 		
10/12/2021	5265717218	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2021	5265717218	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2021	<ul style="list-style-type: none"> • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • REAÇÕES ADVERSAS. 	VP/VPS	4,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD AMB
17/06/2021	2346538213	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/07/2020	2555954/20-1	PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	01/02/2021	<ul style="list-style-type: none"> • VERSÃO INICIAL 	VP/VPS	4,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD AMB