

1. NOME DO MEDICAMENTO

MYLOTARG 5 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 5 mg de gemtuzumab ozogamicina.

Após reconstituição (ver secção 6.6), a solução concentrada contém 1 mg/ml de gemtuzumab ozogamicina.

Gemtuzumab ozogamicina é um conjugado anticorpo-fármaco (ADC, *antibody-drug conjugate*) composto pelo anticorpo monoclonal dirigido contra o CD33 (hP67.6; anticorpo recombinante humanizado do tipo imunoglobulina [Ig] G4 kappa, produzido a partir de células de mamíferos NS0 em cultura) que está ligado covalentemente ao agente citotóxico N-acetil-gama-caliqueamicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó ou aglomerado branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

MYLOTARG é indicado para a terapêutica de associação com daunorrubicina (DNR) e citarabina (AraC) para o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 15 anos com leucemia mieloide aguda (LMA) positiva para CD33, *de novo* e não tratados previamente, com exceção de leucemia promielocítica aguda (LPA) (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

MYLOTARG deve ser administrado sob supervisão de um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos e num ambiente no qual os meios completos de reanimação estão imediatamente disponíveis.

MYLOTARG deve ser utilizado apenas em doentes elegíveis para receber quimioterapia de indução intensiva.

Recomenda-se medicação prévia com um corticosteroide, anti-histamínico e acetaminofeno (ou paracetamol) 1 hora antes da administração das doses para ajudar a melhorar os sintomas relacionados com a perfusão (ver secção 4.4).

Devem ser tomadas as medidas apropriadas para ajudar a prevenir o desenvolvimento de hiperuricemia relacionada com a lise tumoral, tais como hidratação, administração de anti-hiperuricémicos ou de outros agentes para o tratamento da hiperuricemia (ver secção 4.4).

Posologia

Indução

A dose recomendada de MYLOTARG é de 3 mg/m²/dose (até um máximo de um frasco para injetáveis de 5 mg) administrada por perfusão durante um período de 2 horas nos Dias 1, 4 e 7 em associação com DNR 60 mg/m²/dia administrada por perfusão durante 30 minutos do Dia 1 até ao Dia 3, e AraC 200 mg/m²/dia administrado por perfusão contínua do Dia 1 até ao Dia 7.

Se for necessário um segundo ciclo de indução, MYLOTARG não deve ser administrado durante o segundo ciclo de indução. Deve ser administrado apenas DNR e AraC durante o segundo ciclo de indução, com o seguinte regime posológico recomendado: DNR 35 mg/m²/dia nos Dias 1 e 2 e AraC 1 g/m² a cada 12 horas do Dia 1 até ao Dia 3.

Consolidação

Para os doentes que alcancem uma remissão completa (RC) após a 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 de $100 \times 10^9/l$ ou superior no sangue periférico na ausência de transfusão, são recomendados até 2 ciclos de consolidação de DNR intravenosa (60 mg/m² durante 1 dia [primeiro ciclo] ou 2 dias [segundo ciclo]) em associação com AraC intravenosa (1 g/m² a cada 12 horas, administrado por perfusão durante 2 horas do Dia 1 até ao Dia 4) com MYLOTARG intravenoso (3 mg/m²/dose administrado por perfusão durante 2 horas até uma dose máxima de um frasco para injetáveis de 5 mg no Dia 1).

Tabela 1. Regimes posológicos para MYLOTARG em associação com quimioterapia

Ciclo de tratamento	MYLOTARG	daunorrubicina	citarabina
Indução ^a	3 mg/m ² /dose (até um máximo de um frasco para injetáveis de 5 mg) nos Dias 1, 4 e 7	60 mg/m ² /dia do Dia 1 até ao Dia 3	200 mg/m ² /dia do Dia 1 até ao Dia 7
Segunda indução (se necessário)	MYLOTARG não deve ser administrado durante a segunda indução.	35 mg/m ² /dia do Dia 1 até ao Dia 2	1 g/m ² a cada 12 horas do Dia 1 até ao Dia 3
Ciclo de consolidação 1 ^{a,b}	3 mg/m ² /dose (até um máximo de um frasco para injetáveis de 5 mg) no Dia 1	60 mg/m ² /dia no Dia 1	1 g/m ² a cada 12 horas do Dia 1 até ao Dia 4
Ciclo de consolidação 2 ^{a,b}	3 mg/m ² /dose (até um máximo de um frasco para injetáveis de 5 mg) no Dia 1	60 mg/m ² /dia do Dia 1 até ao Dia 2	1 g/m ² a cada 12 horas do Dia 1 até ao Dia 4

^a. Ver Tabela 3 e Tabela 4 para informações sobre modificações de dose.

^b. Para os doentes que alcancem uma remissão completa (RC) após a indução.

Modificações de dose e do regime posológico

Modificação do regime posológico devido a hiperleucocitose

Nos doentes com LMA com hiperleucocitose (contagem de leucócitos $\geq 30\,000/mm^3$), recomenda-se a citorredução através de leucoferese, hidroxiureia oral ou AraC com ou sem hidroxiureia para reduzir o número de glóbulos brancos (GB) periféricos, 48 horas antes de administração de MYLOTARG.

Se for utilizada AraC, com ou sem hidroxiureia, para a leucorredução em doentes com LMA *de novo* com hiperleucocitose, não tratados previamente, a receber tratamento com MYLOTARG em

terapêutica de associação, aplicar o seguinte regime posológico modificado (Tabela 2):

Tabela 2. Modificação do regime posológico para tratamento da hiperleucocitose com citarabina

Ciclo de tratamento	MYLOTARG	daunorrubicina	citarabina	hidroxiureia
Indução ^a	3 mg/m ² /dose (até um máximo de um frasco para injetáveis de 5 mg) nos Dias 3, 6 e 9	60 mg/m ² /dia do Dia 3 até ao Dia 5	200 mg/m ² /dia do Dia 1 até ao Dia 7	Dia 1 (de acordo com a prática clínica padrão)

Ver Tabela 1 para recomendações de dose para ciclos de consolidação.

^a. Ver Tabela 3 e Tabela 4 para informações adicionais sobre modificações de dose.

Modificação de dose devido a reações adversas medicamentosas

Recomenda-se modificar a dose de MYLOTARG com base na segurança e tolerabilidade individuais (ver secção 4.4). O tratamento de algumas reações adversas medicamentosas poderá necessitar da interrupção da dose ou da descontinuação permanente de MYLOTARG (ver secções 4.4 e 4.8).

As Tabelas 3 e 4 apresentam as linhas de orientação para a modificação de dose para toxicidades hematológicas e não hematológicas, respetivamente.

Tabela 3. Modificações de dose para toxicidades hematológicas

Toxicidades hematológicas	Modificações de dose
Trombocitopenia persistente (plaquetas < 100 000/mm ³ na data prevista de início do ciclo de consolidação)	<ul style="list-style-type: none"> • Adiar o início do ciclo de consolidação. • Se a contagem de plaquetas recuperar para $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ no prazo de 14 dias após a data prevista de início do ciclo de consolidação: iniciar a terapêutica de consolidação (ver conforme descrito na Tabela 1). • Se a contagem de plaquetas recuperar para $< 100\ 000/\text{mm}^3$ e $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ no prazo de 14 dias após a data prevista de início do ciclo de consolidação: MYLOTARG não deve ser reintroduzido e a terapêutica de consolidação deve consistir apenas em DNR e AraC. • Se a recuperação da contagem de plaquetas permanecer $< 50\ 000/\text{mm}^3$ durante mais de 14 dias, a terapêutica de consolidação deve ser reavaliada e deve ser realizado um aspirado de medula óssea (AMO) para reavaliar o estado dos doentes.
Neutropenia persistente	<ul style="list-style-type: none"> • Se a contagem de neutrófilos não recuperar para mais de $500/\text{mm}^3$ no prazo de 14 dias após a data prevista de início do ciclo de consolidação (14 dias após recuperação hematológica do ciclo anterior), descontinuar MYLOTARG (não administrar MYLOTARG nos ciclos de consolidação).

Abreviaturas: LMA=leucemia mieloide aguda; AraC=citarabina; AMO=aspirado de medula óssea, DNR=daunorrubicina.

Tabela 4. Modificações de dose para toxicidades não hematológicas

Toxicidades não hematológicas	Modificações de dose
DVO/SOS	Descontinuar o MYLOTARG (ver secção 4.4).
Bilirrubina total $> 2 \times$ LNS e AST e/ou ALT $> 2,5 \times$ LNS	Adiar o MYLOTARG até recuperação da bilirrubina total para $\leq 2 \times$ LNS e AST e ALT para $\leq 2,5 \times$ LNS antes de cada dose. Considerar omitir a dose do regime posológico se adiada mais de 2 dias entre perfusões sequenciais.
Reações relacionadas com a perfusão	Interromper a perfusão e instituir tratamento médico apropriado com base na gravidade dos sintomas. Os doentes devem ser monitorizados até que os sinais e os sintomas desapareçam totalmente e a perfusão possa ser retomada. Ponderar a descontinuação permanente do tratamento no caso de reações à perfusão graves ou potencialmente fatais (ver secção 4.4).
Outras toxicidades não-hematológicas graves ou potencialmente fatais	Adiar o tratamento com MYLOTARG até recuperação para uma gravidade não superior a ligeira. Considerar omitir a dose do regime posológico se adiada mais de 2 dias entre perfusões sequenciais.

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

Populações especiais

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose inicial em doentes com compromisso hepático, definido como bilirrubina total $\leq 2 \times$ limite superior do valor normal (LNS) e aspartato aminotransferase (AST)/alanina aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ LNS. Adiar o MYLOTARG até recuperação da bilirrubina total para $\leq 2 \times$ LNS e AST e ALT para $\leq 2,5 \times$ LNS antes de cada dose (ver Tabela 4, secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. MYLOTARG não foi estudado em doentes com compromisso renal grave. MYLOTARG não está sujeito a depuração renal, a farmacocinética em doentes com compromisso renal grave é desconhecida (ver secção 5.2).

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (≥ 65 anos) (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de MYLOTARG em doentes com menos de 15 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

MYLOTARG é administrado por via intravenosa e tem de ser reconstituído e diluído antes da administração (ver secção 6.6). Quando reconstituído com uma concentração de 1 mg/ml, o conteúdo que se pode extrair de um frasco para injetáveis é de 4,5 mg (4,5 ml). A solução reconstituída e diluída deve ser administrada por perfusão intravenosa durante um período de 2 horas sob rigorosa monitorização clínica, incluindo a pulsação, a tensão arterial e a temperatura. MYLOTARG não deve ser administrado por injeção intravenosa rápida ou bólus (ver secção 6.6).

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hepatotoxicidade, incluindo doença hepática veno-oclusiva/síndrome de obstrução sinusoidal (DVO/SOS)

Foram notificados casos de hepatotoxicidade, incluindo insuficiência hepática e DVO/SOS potencialmente fatal e, por vezes, fatal em doentes tratados com MYLOTARG (ver secção 4.8).

Com base numa análise dos potenciais fatores de risco, os doentes adultos que receberam MYLOTARG em monoterapia, antes ou depois de um transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH), e os doentes com compromisso hepático moderado ou grave têm um risco acrescido de desenvolvimento de DVO (ver secção 4.8).

Devido ao risco de DVO/SOS, os sinais e sintomas de DVO/SOS devem ser cuidadosamente monitorizados; estes podem incluir elevações da ALT, AST, bilirrubina total, e fosfatase alcalina, as quais devem ser monitorizadas antes de cada dose de MYLOTARG, hepatomegalia (que pode ser dolorosa), aumento rápido do peso e ascite. Monitorizar apenas a bilirrubina total poderá não identificar todos os doentes em risco de DVO/SOS. Para os doentes que desenvolvem valores alterados nas análises hepáticas, recomenda-se uma monitorização mais frequente das análises hepáticas e dos sinais e sintomas clínicos de hepatotoxicidade. Para os doentes que prosseguem para TCEH, recomenda-se monitorizar cuidadosamente as análises hepáticas durante o período pós-TCEH, conforme apropriado. Não foi encontrada qualquer relação definitiva entre DVO e o momento do TCEH relativamente a doses mais elevadas de MYLOTARG em monoterapia, no entanto, o estudo ALFA-0701 recomendou um intervalo de 2 meses entre a última dose de MYLOTARG e o TCEH.

O tratamento dos sinais ou sintomas de toxicidade hepática poderá necessitar de interrupção da dose ou da descontinuação de MYLOTARG (ver secção 4.2). Nos doentes com DVO/SOS, MYLOTARG deve ser descontinuado e os doentes tratados de acordo com a prática clínica padrão.

Reações relacionadas com a perfusão (incluindo anafilaxia)

Em estudos clínicos, foram notificadas reações relacionadas com a perfusão, incluindo anafilaxia (ver secção 4.8). Foram notificados casos de reações fatais à perfusão na fase pós-comercialização. Os sinais e sintomas das reações relacionadas com a perfusão podem incluir febre e arrepios e menos frequentemente hipotensão, taquicardia e sintomas respiratórios, que podem ocorrer durante as primeiras 24 horas após a administração. A perfusão de MYLOTARG deve ser efetuada sob rigorosa monitorização clínica, incluindo a pulsação, a tensão arterial e a temperatura. Recomenda-se medicação prévia com um corticosteroide, anti-histamínico e acetaminofeno (ou paracetamol) 1 hora antes da administração das doses de MYLOTARG (ver secção 4.2). A perfusão deve ser interrompida imediatamente nos doentes que desenvolvam evidências de reações graves, especialmente dispneia, broncospasmo, ou hipotensão clinicamente significativa. Os doentes devem ser monitorizados até que os sinais e os sintomas desapareçam totalmente. A descontinuação do tratamento deve ser fortemente ponderada para os doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de anafilaxia, incluindo sintomas respiratórios graves ou hipotensão clinicamente significativa (ver secção 4.2).

Mielossupressão

Em estudos clínicos, foram notificados casos de neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia e pancitopenia, alguns dos quais foram potencialmente fatais ou fatais (ver secção 4.8). As complicações associadas a neutropenia e trombocitopenia podem incluir infeções e reações hemorrágicas, respetivamente. Foram notificados casos de infeções e reações hemorrágicas, algumas das quais foram potencialmente fatais ou fatais.

O hemograma completo deve ser monitorizado antes de cada dose de MYLOTARG. Durante o tratamento, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção, hemorragias ou outros efeitos da mielossupressão. É indicada a realização de análises de vigilância clínica e laboratorial de rotina durante e após o tratamento.

O tratamento dos doentes com infeções graves, hemorragias ou outros efeitos da mielossupressão, incluindo neutropenia grave ou trombocitopenia persistente, pode necessitar de um adiamento da dose ou descontinuação permanente do MYLOTARG (ver secção 4.2).

Síndrome de lise tumoral (SLT)

Em estudos clínicos, foi notificada SLT (ver secção 4.8). Foram notificados casos fatais de SLT complicada por insuficiência renal aguda na fase pós-comercialização. Em doentes com LMA com hiperleucocitose deve ser ponderada a leucorredução com hidroxíureia ou leucoferese para reduzir a contagem de glóbulos brancos periféricos para menos de 30 000/mm³ antes da administração de MYLOTARG para reduzir o risco de indução de SLT (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de SLT e tratados de acordo com a prática clínica padrão. Devem ser tomadas as medidas apropriadas para ajudar a prevenir o desenvolvimento de hiperuricemia relacionada com a lise tumoral, tais como hidratação, administração de anti-hiperuricémicos (p. ex., alopurinol) ou de outros agentes para o tratamento da hiperuricemia (p. ex., rasburicase).

LMA com riscos adversos citogenéticos

A eficácia de MYLOTARG foi observada em doentes com LMA com riscos citogenéticos favoráveis e intermédios, com incerteza relativa ao tamanho do efeito em doentes com citogenética adversa (ver secção 5.1). Para os doentes tratados com MYLOTARG em associação com daunorrubicina e citarabina para LMA *de novo* recém-diagnosticada, quando os resultados dos testes de citogenética estiverem disponíveis, deverá ser ponderado se o benefício potencial da continuação do tratamento com MYLOTARG justifica os riscos para cada doente (ver secção 5.1).

Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar ou os parceiros de mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilizar 2 métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com MYLOTARG durante pelo menos 7 meses (mulheres) ou 4 meses (homens) após a última dose (ver secção 4.6).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento pode ser preparado para administração com soluções contendo sódio (ver secções 4.2 e 6.6) e isto deve ser tido em consideração em relação à quantidade total de sódio proveniente de todas as fontes que será administrada ao doente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa com MYLOTARG. Ver secção 5.2 para os dados disponíveis de estudos *in vitro*.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem a receber MYLOTARG.

As mulheres com potencial para engravidar ou os parceiros de mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilizar 2 métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com MYLOTARG durante pelo menos 7 meses (mulheres) ou 4 meses (homens) após a última dose.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de gentuzumab ozogamicina em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

MYLOTARG não pode ser utilizado durante a gravidez, a não ser que o potencial benefício para a mãe justifique os potenciais riscos para o feto. As mulheres grávidas ou as doentes que engravidem enquanto estão a receber gentuzumab ozogamicina ou os homens tratados cujas parceiras estejam grávidas têm de ser informados acerca do potencial perigo para o feto.

Amamentação

Não existem informações sobre a presença de gentuzumab ozogamicina ou dos seus metabolitos no leite humano, sobre os efeitos nos lactentes ou sobre os efeitos na produção de leite. Devido ao potencial para reações adversas medicamentosas em lactentes, as mulheres não devem amamentar durante o tratamento com MYLOTARG e durante, pelo menos, 1 mês após a dose final (ver secção 5.3).

Fertilidade

Não existem informações sobre a fertilidade em doentes. Com base em achados não clínicos, a fertilidade masculina e feminina pode ficar comprometida pelo tratamento com gentuzumab ozogamicina (ver secção 5.3). Homens e mulheres devem procurar aconselhamento sobre a preservação da fertilidade antes do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de MYLOTARG sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes devem ser informados que podem sentir fadiga, tonturas e cefaleias durante o tratamento com MYLOTARG (ver secção 4.8). Por conseguinte, deverá proceder-se com cautela ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de MYLOTARG baseia-se em dados de doentes com leucemia mieloide aguda do estudo de terapêutica de associação ALFA-0701, de estudos de monoterapia e da experiência pós-comercialização. No estudo de terapêutica de associação, os dados de segurança que consistem em acontecimentos adversos emergentes do tratamento (AAET) selecionados e considerados mais importantes para a compreensão do perfil de segurança do MYLOTARG consistiram em hemorragias

de todos os graus, DVO de todos os graus e em infecções graves. Todos estes AAET foram definidos como sendo reações adversas medicamentosas. Devido a esta recolha limitada de dados, os dados laboratoriais do estudo de terapêutica de associação estão incluídos na Tabela 5. As informações sobre reações adversas medicamentosas dos estudos de monoterapia utilizando o regime não fracionado (estudos 201/202/203) e da experiência pós-comercialização são apresentadas na Tabela 6 e do estudo de monoterapia B1761031 utilizando o regime fracionado são apresentadas na secção a seguir, de modo a fornecer uma caracterização completa das reações adversas medicamentosas.

No estudo da terapêutica de associação ALFA-0701, as reações adversas medicamentosas graves clinicamente relevantes foram hepatotoxicidade, incluindo DVO/SOS (3,8%), hemorragia (9,9%), infecção grave (41,2%) e síndrome de lise tumoral (1,5%). Nos estudos de monoterapia (estudos 201/202/203), as reações adversas medicamentosas graves clinicamente relevantes também incluíram reações relacionadas com a perfusão (2,5%), trombocitopenia (21,7%), e neutropenia (34,3%). No estudo de monoterapia B1761031, as reações adversas medicamentosas graves clinicamente relevantes incluíram infecção (30,0%), neutropenia febril (22,0%), pirexia (6,0%), hemorragia (4,0%), trombocitopenia (4,0%), anemia (2,0%) e taquicardia (2,0%).

As reações adversas medicamentosas mais frequentes (> 30%) no estudo de terapêutica de associação foram hemorragia e infecção. Nos estudos de monoterapia (estudos 201/202/203), as reações adversas medicamentosas mais frequentes (> 30%) incluíram pirexia, náuseas, infecção, arrepios, hemorragia, vômitos, trombocitopenia, fadiga, cefaleia, estomatite, diarreia, dor abdominal e neutropenia. No estudo de monoterapia B1761031, as reações adversas medicamentosas mais frequentes (> 30%) incluíram infecção (50,0%), neutropenia febril (40,0%) e hemorragia (32,0%).

As reações adversas medicamentosas mais frequentes ($\geq 1\%$) que levaram à descontinuação permanente no estudo de terapêutica de associação foram trombocitopenia, DVO, hemorragia e infecção. As reações adversas medicamentosas mais frequentes ($\geq 1\%$) que levaram à descontinuação permanente nos estudos de monoterapia (estudos 201/202/203) foram infecção, hemorragia, falência múltipla de órgãos e DVO. As reações adversas medicamentosas que levaram à descontinuação permanente no estudo de monoterapia B1761031 foram infecção e pirexia.

Lista tabulada das reações adversas medicamentosas

As reações adversas medicamentosas são apresentadas por classe de sistema de órgãos (CSO) e por categorias de frequência, definidas recorrendo à seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas medicamentosas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5. Reações adversas medicamentosas selecionadas em doentes tratados com MYLOTARG no estudo de terapêutica de associação (ALFA-0701)**

Classe de sistemas de órgãos <i>Frequência</i> Termo preferido	MYLOTARG + daunorrubicina + citarabina (N=131)		daunorrubicina + citarabina (N=137)	
	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %
	Infeções e infestações <i>Muito frequentes</i> Infecção ^{*a}	77,9	76,3	77,4
Vasculopatias <i>Muito frequentes</i> Hemorragia ^{*b}	90,1	20,6	78,1	8,8
Afeções hepatobiliares <i>Frequentes</i> Doença hepática veno- oclusiva ^{*c}	4,6	2,3	1,5	1,5

Classe de sistemas de órgãos <i>Frequência</i> Termo preferido	MYLOTARG + daunorrubicina + citarabina (N=131)		daunorrubicina + citarabina (N=137)	
	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %
Exames complementares de diagnóstico***				
<i>Muito frequentes</i>				
Hemoglobina diminuída	100	86,2	100	89,7
Plaquetas diminuídas	100	100	100	100
Leucócitos diminuídos	100	100	99,3	99,3
Linfócitos (absolutos) diminuídos	98,5	90,7	97,8	89,6
Neutrófilos diminuídos	97,7	96,1	98,5	97,0
Hiperglicemia	92,0	19,2	91,1	17,8
Aspartato aminotransferase (AST) aumentada	89,2	14,0	73,9	9,0
Tempo de protrombina aumentado	84,8	3,3	89,1	0
Prolongamento do tempo de trombolastina parcial ativada	80,0	6,4	57,5	5,5
Fosfatase alcalina aumentada	79,7	13,3	68,9	5,3
Alanina aminotransferase (ALT) aumentada	78,3	10,9	81,3	15,7
Bilirrubina sérica aumentada	51,6	7,1	50,8	3,8
Hiperuricemia	32,5	2,6	28,5	0

Abreviaturas: N=número de doentes; TP=termo preferido.

*Incluindo desfecho fatal.

** Neste estudo, apenas foram recolhidos dados de segurança selecionados de LMA recém-diagnosticada.

*** A frequência baseia-se em valores laboratoriais (Grau de acordo com a CTCAE do NCI v4.03).

a. Infecção inclui Sepsia e Bacteriemia (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 nervoso 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 hepática veno-oclusiva inclui os seguintes TP notificados: doença veno-oclusiva e doença hepática veno-oclusiva*.

Tabela 6. Reações adversas medicamentosas em doentes tratados com MYLOTARG nos estudos de monoterapia* e na fase pós-comercialização**

Classe de sistema de órgãos <i>Frequência</i> Termo preferido	Todos os graus %	Grau 3/4 %
Infeções e infestações		
<i>Muito frequentes</i>		
Infecção ^a	68,2	32,8
Doenças do sangue e do sistema linfático		
<i>Muito frequentes</i>		
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
<i>Frequentes</i>		
Pancitopenia ^f	5,0	4,3
Linfopenia ^g	3,6	3,2
Doenças do sistema imunitário		
<i>Frequentes</i>		
Reação relacionada com a perfusão ^h	7,6	3,6

Classe de sistema de órgãos	Todos os graus	Grau 3/4
<i>Frequência</i>	%	%
Termo preferido		
Doenças do metabolismo e da nutrição		
<i>Muito frequentes</i>		
Hiperglicemia ⁱ	11,2	6,9
Apetite diminuído	27,1	6,1
<i>Frequentes</i>		
Síndrome de lise tumoral**	2,5	1,8
Doenças do sistema nervoso		
<i>Muito frequentes</i>		
Cefaleias	38,3	12,3
Cardiopatias		
<i>Muito frequentes</i>		
Taquicardia ^j	13,0	4,3
Vasculopatias		
<i>Muito frequentes</i>		
Hemorragia ^{*k}	67,1	23,8
Hipotensão ^l	20,2	14,8
Hipertensão ^m	17,3	10,5
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
<i>Muito frequentes</i>		
Dispneia ⁿ	27,4	12,6
<i>Desconhecido</i>		
Pneumonia intersticial*		
Doenças gastrointestinais		
<i>Muito frequentes</i>		
Vômitos	60,6	33,6
Diarreia	33,9	14,8
Dor abdominal ^o	33,2	7,2
Náuseas	71,1	39,3
Estomatite ^p	36,1	12,3
Obstipação	25,3	5,0
<i>Frequentes</i>		
Ascite	2,9	0,4
Dispepsia	8,7	1,1
Esofagite	1,8	0,7
<i>Desconhecido</i>		
Colite neutropênica *		
Afeções hepatobiliares		
<i>Muito frequentes</i>		
Transaminases aumentadas ^q	24,5	18,8
Hiperbilirrubinemia ^f	13,0	10,5
<i>Frequentes</i>		
Doença hepática veno-oclusiva ^{*s}	2,9	1,1
Hepatomegalia	2,5	0,7
Icterícia	2,2	1,1
Função hepática anormal ^t	2,5	1,4
Gamaglutamiltransferase aumentada	1,8	0,7
<i>Pouco frequentes</i>		
Insuficiência hepática ^{*#}	0,4	0,4
Síndrome de Budd-Chiari [#]	0,4	0,4
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
<i>Muito frequentes</i>		
Erupção cutânea ^u	19,9	5,8
<i>Frequentes</i>		
Eritema ^v	9,4	2,2
Prurido	5,4	0,4
Doenças renais e urinárias		
<i>Desconhecido</i>		
Cistite hemorrágica *		

Classe de sistema de órgãos Frequência Termo preferido	Todos os graus %	Grau 3/4 %
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
<i>Muito frequentes</i>		
Pirexia ^w	82,7	52,3
Edema ^x	21,3	3,2
Fadiga ^y	41,2	11,2
Arrepios	67,9	17,3
<i>Frequentes</i>		
Falência múltipla de órgãos*	2,2	0,7
Exames complementares de diagnóstico		
<i>Muito frequentes</i>		
Desidrogenase láctica sérica aumentada	16,6	7,2
<i>Frequentes</i>		
Fosfatase alcalina sérica aumentada	8,7	6,1

*Incluindo desfecho fatal.

**Incluindo reações adversas medicamentosas fatais na fase pós-comercialização.

***MYLOTARG no tratamento da LMA recidivante (9 mg/m²) (estudos 201/202/203).

#Casos isolados.

Abreviatura: TP=termo preferido.

- a. Infecção inclui Sepsia e Bacteriemia (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 vírica (24,2%), Infecção gastrointestinal (3,3%), Infecção cutânea (7,9%) e Outras infecções (19,5%). Também foram notificadas infecções pulmonares fúngicas pós-comercialização (categoria de frequência desconhecido), incluindo Micose pulmonar e Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*; e infecções bacterianas, incluindo infecção por *Stenotrophomonas*.
- b. Trombocitopenia inclui os seguintes TP notificados: Contagem de plaquetas diminuída e Trombocitopenia*.
- c. Neutropenia inclui os seguintes TP notificados: Neutropenia, Granulocitopenia e Contagem de neutrófilos diminuída.
- d. Anemia inclui os seguintes TP notificados: Anemia e Hemoglobina diminuída.
- e. Leucopenia inclui os seguintes TP notificados: Leucopenia e Contagem de glóbulos brancos diminuída.
- f. Pancitopenia inclui os seguintes TP notificados: Pancitopenia e Insuficiência da medula óssea.
- g. Linfopenia inclui os seguintes TP notificados: Linfopenia e Contagem de linfócitos diminuída.
- h. Reação relacionada com a perfusão inclui os seguintes TP notificados: Reação relacionada com a perfusão, Urticária, Hipersensibilidade, Broncospasmo, Hipersensibilidade medicamentosa e Urticária no local da injeção[#].
- i. Hiperglicemia inclui os seguintes TP notificados: Hiperglicemia e Glicose sérica aumentada[#].
- j. Taquicardia inclui os seguintes TP notificados: Taquicardia, Taquicardia sinusal, Aumento da frequência cardíaca[#] e Taquicardia supraventricular[#].
- k. Hemorragias inclui Hemorragia do sistema nervoso central (5,1%), Hemorragia gastrointestinal alta (21,3%), Hemorragia gastrointestinal baixa (15,2%), Hemorragia subcutânea (28,5%), Outras hemorragias (32,9%) e Epistaxe (28,5%).
- l. Hipotensão inclui os seguintes TP notificados: Hipotensão e Tensão arterial diminuída.
- m. Hipertensão inclui os seguintes TP notificados: Hipertensão e Tensão arterial aumentada.
- n. Dispneia inclui os seguintes TP notificados: Dispneia e Dispneia de esforço.
- o. Dor abdominal inclui os seguintes TP notificados: Dor abdominal, Dor abdominal inferior, Dor abdominal superior, Desconforto abdominal e Dor abdominal à palpação.
- p. Estomatite inclui os seguintes TP notificados: Inflamação da mucosa, Dor orofaríngea, Estomatite, Ulceração da boca, Dor oral, Bolhas na mucosa oral, Estomatite aftosa, Úlceras da língua, Glossodinia, Eritema da mucosa oral, Glossite[#] e Bolhas orofaríngeas[#].
- q. Transaminases aumentadas inclui os seguintes TP notificados: Transaminases aumentadas, Lesão hepatocelular, Alanina aminotransferase aumentada, Aspartato aminotransferase aumentada e Enzimas hepáticas aumentadas.
- r. Hiperbilirrubinemia inclui os seguintes TP notificados: bilirrubina sérica aumentada e Hiperbilirrubinemia.
- s. Doença hepática veno-oclusiva inclui os seguintes TP notificados: Doença veno-oclusiva e Doença hepática veno-oclusiva*[#].
- t. Função hepática anormal inclui os seguintes TP notificados: Análise da função hepática anormal e Função hepática anormal.
- u. Erupção cutânea inclui os seguintes TP notificados: Erupção cutânea, Dermatite[#], Dermatite alérgica[#], Dermatite bolhosa, Dermatite de contacto, Dermatite esfoliativa[#], Erupção 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 TP notificados: Eritema no local do cateter, Eritema e Eritema no local da perfusão[#].
- w. Pirexia inclui os seguintes TP notificados: Pirexia, Aumento da temperatura corporal e Hipertermia.

^x Edema inclui os seguintes TP notificados: Edema, Edema facial, Edema periférico, Inchaço da face, Edema generalizado e Edema periorbital.

^y Fadiga inclui os seguintes TP notificados: Fadiga, Astenia, Letargia e Sensação geral de mal-estar.

Descrição das reações adversas selecionadas

Hepatotoxicidade, incluindo DVO/SOS hepática

No estudo de terapêutica de associação, foram recolhidos os acontecimentos de DVO e de anomalias laboratoriais hepáticas. A caracterização adicional das reações adversas de hepatotoxicidade é fornecida a partir dos estudos de monoterapia.

No estudo de terapêutica de associação (N=131), foi notificada DVO em 6 (4,6%) doentes durante ou após o tratamento, 2 (1,5%) destas reações foram fatais (ver Tabela 5). Cinco (3,8%) destas reações de DVO ocorreram nos primeiros 28 dias após qualquer dose de gemtuzumab ozogamicina. Um acontecimento de DVO ocorreu mais de 28 dias após a última dose de gemtuzumab ozogamicina; com 1 destes acontecimentos a ocorrer alguns dias após início de um regime condicionante para TCEH. A mediana do tempo entre a última dose de gemtuzumab ozogamicina e o aparecimento de DVO foi de 9 dias (intervalo: 2-298 dias). A DVO também foi notificada em 2 doentes que receberam MYLOTARG como terapêutica de seguimento após recidiva de LMA após tratamento de quimioterapia no braço controlo do estudo de terapêutica de associação. Ambos os doentes tiveram DVO mais de 28 dias após a última dose de gemtuzumab ozogamicina. Um destes doentes teve DVO 25 dias após o TCEH subsequente.

No estudo de monoterapia B1761031, não foram notificados acontecimentos de DVO em nenhum doente. Contudo, 1 (2,0%) doente teve síndrome de transudação capilar fatal com sintomas consistentes com DVO (ascite e hiperbilirrubinemia). Os acontecimentos de hepatotoxicidade de Grau 3 incluíram aumento da gamaglutamiltransferase (4,0%), aumento da alanina aminotransferase (2,0%), aumento da aspartato aminotransferase (2,0%), hipoalbuminemia (2,0%) e aumento das transaminases (2,0%). Nenhum doente teve hepatotoxicidade de Grau 4 ou Grau 5.

Com base numa análise dos potenciais fatores de risco, os doentes adultos que receberam MYLOTARG não fracionado em monoterapia, os doentes que receberam um TCEH antes da exposição a gemtuzumab ozogamicina apresentavam uma probabilidade 2,6 vezes maior (intervalo de confiança [IC] de 95%: 1.448, 4.769) de desenvolver DVO comparativamente aos doentes que não receberam um TCEH antes ao tratamento com gemtuzumab ozogamicina; os doentes que receberam um TCEH após o tratamento com gemtuzumab ozogamicina apresentavam uma probabilidade 2,9 vezes maior (IC de 95%: 1.502, 5.636) de desenvolver DVO comparativamente aos doentes que não receberam um TCEH após o tratamento com gemtuzumab ozogamicina; e os doentes que tinham compromisso hepático moderado/grave no início do estudo apresentavam uma probabilidade 8,7 vezes maior (IC de 95%: 1.879, 39.862) de desenvolver DVO comparativamente aos doentes sem compromisso hepático moderado/grave no início do estudo.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a hepatotoxicidade conforme recomendado na secção 4.4. O tratamento dos sinais ou sintomas de toxicidade hepática poderá necessitar de interrupção da dose ou da descontinuação de MYLOTARG (ver secção 4.2).

Mielossupressão

No estudo de terapêutica de associação em doentes com LMA *de novo* não tratados previamente, tratados com doses fracionadas de gemtuzumab ozogamicina em associação com quimioterapia, foram observadas diminuições de Grau 3/4 nos leucócitos, neutrófilos e plaquetas em 131 (100%), 124 (96,1%) e 131 (100%) doentes, respetivamente.

Durante a fase de indução, 109 (83,2%) e 99 (75,6%) doentes apresentaram recuperação das plaquetas para contagens de 50 000/mm³ e 100 000/mm³, respetivamente. A mediana do tempo para a recuperação das plaquetas para contagens de 50 000/mm³ e 100 000/mm³ foi de 34 e 35 dias, respetivamente. Durante a fase de consolidação 1, 92 (94,8%) e 71 (73,2%) doentes apresentaram

recuperação das plaquetas para contagens de 50 000/mm³ e 100 000/mm³, respetivamente. A mediana do tempo para a recuperação das plaquetas para contagens de 50 000/mm³ e 100 000/mm³ foi de 32 e 35 dias, respetivamente. Durante a fase de consolidação 2, 80 (97,6%) e 70 (85,4%) doentes apresentaram recuperação das plaquetas para contagens de 50 000/mm³ e 100 000/mm³, respetivamente. A mediana do tempo para a recuperação das plaquetas para contagens de 50 000/mm³ e 100 000/mm³ foi de 36,5 e 43 dias, respetivamente.

Ocorreu trombocitopenia com contagem de plaquetas < 50 000/mm³ persistindo 45 dias após o início da terapêutica em doentes com resposta (RC e recuperação incompleta das plaquetas [RCp]) em 22 (20,4%) doentes. O número de doentes com trombocitopenia persistente permaneceu semelhante entre os ciclos de tratamento (8 [7,4%] doentes na fase de indução e 8 [8,5%] doentes na fase de consolidação 1 e 10 [13,2%] doentes na fase de consolidação 2).

Durante a fase de indução, 121 (92,4%) e 118 (90,1%) doentes apresentaram uma recuperação de neutrófilos documentada para CAN de 500/mm³ e 1 000/mm³, respetivamente. A mediana do tempo para a recuperação dos neutrófilos para CAN de 500/mm³ e 1 000/mm³ foi de 25 dias. Na fase 1 de consolidação da terapêutica, 94 (96,9%) doentes tiveram recuperação de neutrófilos para contagens de 500/mm³ e 91 (94%) doentes recuperaram para contagens de 1 000/mm³. A mediana do tempo para a recuperação dos neutrófilos para CAN de 500/mm³ e 1 000/mm³ foi de 21 e 25 dias, respetivamente. Na fase de consolidação 2 da terapêutica, 80 (97,6%) doentes tiveram recuperação de neutrófilos para contagens de 500/mm³ e 79 (96,3%) doentes recuperaram para contagens de 1 000/mm³. A mediana do tempo para a recuperação dos neutrófilos para CAN de 500/mm³ e 1 000/mm³ foi de 22 e 27 dias, respetivamente.

No estudo de terapêutica de associação, em doentes com LMA *de novo* tratados com doses fracionadas de gemtuzumab ozogamicina em associação com quimioterapia (N=131), 102 (77,9%) doentes tiveram infeções graves (grau ≥ 3) por todas as causas. Foi notificada morte relacionada com o tratamento devido a choque séptico em 1 (0,8%) doente. Foi notificada infeção grave fatal em 2 (1,53%) doentes do braço de MYLOTARG e em 4 (2,92%) doentes do braço controlo.

No estudo de terapêutica de associação (N=131), foram notificadas reações hemorrágicas de todos os graus e de grau 3/4 em 118 (90,1%) e 27 (20,6%) doentes, respetivamente. As reações hemorrágicas de grau 3 mais frequentes foram hematêmese (3,1%), hemoptise (3,1%) e hematúria (2,3%). Foram notificadas reações hemorrágicas de grau 4 em 4 (3,1%) doentes (hemorragia gastrointestinal, hemorragia e hemorragia alveolar pulmonar [2 doentes]). Foram notificadas reações hemorrágicas fatais em 3 (2,3%) doentes (hematoma cerebral, hematoma intracraniano e hematoma subdural).

No estudo de monoterapia B1761031 (N=50), foram notificadas infeções de Grau 3/4 em 10 (20%) doentes. As infeções de Grau 3/4 notificadas com mais frequência (≥ 5,0%) foram sépsis e pneumonia em 3 (6,0%) doentes, cada. Seis (6) (12,0%) doentes tiveram infeção de Grau 5 (sépsis em 4 [8,0%] doentes, pneumonia atípica e pneumonia COVID-19 em 1 [2,0%] doente, cada). Foram notificados acontecimentos hemorrágicos de todos os graus em 16 (32,0%) doentes. Ocorreram acontecimentos hemorrágicos de Grau 3/4 em 2 (4,0%) doentes (hemorragia gástrica de Grau 3 e hemorragia intracraniana traumática de Grau 4 em 1 doente, cada). Não foram notificados acontecimentos hemorrágicos fatais.

O tratamento dos doentes com infeções graves, hemorragias ou outros efeitos da mielossupressão, incluindo neutropenia grave ou trombocitopenia persistente, pode necessitar de um adiamento da dose ou descontinuação permanente do MYLOTARG (ver secções 4.2 e 4.4).

Imunogenicidade

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para a ocorrência de imunogenicidade.

Os anticorpos anti-fármaco (ADA) contra o MYLOTARG foram avaliados utilizando um método de eletroquimioluminescência (ECL). Para os doentes cujas amostras para ADA testaram positivo, foi

desenvolvido um ensaio baseado em células para medir os anticorpos neutralizantes (NAb) contra o MYLOTARG.

No estudo de monoterapia B1761031 em 50 doentes com LMA CD33-positiva recidivante ou refratária, a incidência de ADA e NAb foi de 12,0% (6/50) e 2,0% (1/50), respetivamente. A presença de ADA não teve quaisquer efeitos estatisticamente significativos ou clinicamente relevantes na PK do anticorpo hP67.6 total ou da caliqueamicina conjugada. Nenhum dos doentes teve anafilaxia, hipersensibilidade ou outras sequelas clínicas relacionadas com os ADA. Não se constatarem evidências de que a presença de ADA tivesse uma associação direta com quaisquer potenciais questões de segurança.

Na parte de determinação de dose do estudo MyeChild 01 em 54 doentes pediátricos tratados com ≥ 12 meses de idade e com LMA recém-diagnosticada, a incidência global de ADA entre as coortes foi de 2% (1/49). Não foram notificadas reações do tipo AAIE (Acontecimento Adverso de Interesse Especial) relacionados com a perfusão nos doentes que testaram positivo para ADA.

A deteção de ADA é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. A incidência da positividade do anticorpo num ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a metodologia do ensaio, as concentrações de gemtuzumab ozogamicina circulante, o manuseamento das amostras, o tempo da colheita das amostras, tratamentos concomitantes e doenças subjacentes. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos para gemtuzumab ozogamicina com a incidência de anticorpos para outros medicamentos pode induzir em erro.

População pediátrica

LMA não tratada anteriormente

A segurança e eficácia de MYLOTARG em crianças e adolescentes com menos de 15 anos de idade com LMA não tratada anteriormente não foram estabelecidas (ver secção 4.2).

No estudo pediátrico aleatorizado de Fase 3 concluído, AAML0531, (ver secção 5.1) de gemtuzumab ozogamicina em associação com terapêutica intensiva de primeira linha em 1 063 crianças (93,7% dos doentes com < 18 anos de idade) e jovens adultos (6,3% dos doentes) com idades entre 0 e 29 anos com LMA *de novo* recém-diagnosticada, o perfil de segurança foi semelhante ao observado nos outros estudos de gemtuzumab ozogamicina em associação com quimioterapia intensiva em doentes adultos com LMA *de novo*. No entanto, a dose ideal de gemtuzumab ozogamicina para doentes pediátricos não foi estabelecida, uma vez que no estudo AAML0531, durante o segundo período de intensificação após a segunda dose de gemtuzumab ozogamicina, uma proporção maior de doentes no braço de gemtuzumab ozogamicina teve um tempo de recuperação dos neutrófilos prolongado (> 59 dias) comparativamente ao braço do comparador (21,0% versus 11,5%), e mais doentes morreram durante a remissão (5,5% versus 2,8%).

Na parte de determinação de dose do estudo pediátrico MyeChild (ver secção 5.1) de gemtuzumab ozogamicina associada a terapêutica de indução (citarabina associada a mitoxantrona ou daunorrubicina lipossómica) em 54 crianças com ≥ 12 meses de idade e com LMA recém-diagnosticada, o perfil de segurança foi semelhante ao observado noutros estudos de gemtuzumab ozogamicina associada a quimioterapia intensiva em doentes adultos e pediátricos com LMA *de novo*. A taxa de infeções para todos os graus foi de 57,4%. As RAM de Grau ≥ 3 notificadas com mais frequência para todas as coortes foram neutropenia febril (92,6%), trombocitopenia (90,7%), neutropenia (87,0%) e anemia (83,3%). As RAM graves notificadas com mais frequência para todas as coortes foram neutropenia febril (29,6%) e infeção (14,8%). Ocorreu neutropenia febril grave em 13,3%, 15,0% e 57,9% dos doentes nas coortes 1, 2 e 3, respetivamente. No dia 45 após o Ciclo 1 ou 2, 27,8% dos doentes não recuperaram a contagem de neutrófilos para $1000/\text{mm}^3$ e 11,1% dos doentes não recuperaram uma contagem de plaquetas independente de transfusão para $80\ 000/\text{mm}^3$ devido a aplasia/hipoplasia da medula óssea documentada. Ocorreu DVO durante o período pós-transplante em 13% dos doentes. Foi observada DVO fatal em 1,9% dos doentes.

LMA recidivante ou refratária

A segurança e a eficácia de MYLOTARG em doentes pediátricos com LMA recidivante ou refratária não foram estabelecidas (ver secções 4.1 e 4.2).

Os resultados da segurança observados numa revisão sistemática da literatura referente a estudos que avaliaram o MYLOTARG em doentes pediátricos (ver secção 5.1) são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Resultados da segurança de uma revisão sistemática da literatura em doentes pediátricos com LMA recidivante ou refratária que receberam MYLOTARG

	Monoterapia						Associação ^a					
	MYLOTARG fracionado ^b			MYLOTARG não fracionado ^b			MYLOTARG fracionado ^b			MYLOTARG não fracionado ^b		
	Número de estudos	N por estudo (intervalo)	Taxa ^c (%)	Número de estudos	N por estudo (intervalo)	Taxa (%)	Número de estudos	N por estudo (intervalo)	Taxa (%)	Número de estudos	N por estudo (intervalo)	Taxa (%)
DVO	1	6	0	10	5; 30	6,8	2	3; 17	0	5	5; 84	4,4
DVO pós-TCEH	Não comunicado			5	4, 14	19,1	2	3; 8	0	2	12; 28	14,7
Morte^d	1	6	0	4	6; 29	10,8	Não comunicado			3	5; 45	6,5
Infeção	5 estudos; N por estudo (intervalo) 12-30; 28,4%						4 estudos; N por estudo (intervalo) 12-84; 42,2%					
Mielossupressão^e	Quase todos os doentes (> 90%) tiveram mielossupressão nos vários estudos											

a: Quando MYLOTARG foi administrado em associação, a citarabina fazia parte da associação estudada em 8 dos 9 estudos.
b: Doses fracionadas refere-se a uma dose de MYLOTARG de 3 mg/m² nos dias 1, 4, 7. Doses não fracionadas refere-se a MYLOTARG (dose total variando entre 1,8 mg/m² e 9 mg/m²) 2 vezes durante um ciclo com, pelo menos, 14 dias de intervalo.
c: As taxas nos vários estudos foram calculadas utilizando o inverso da variância ponderado com efeitos fixos. As proporções foram transformadas utilizando a transformação de duplo arco-seno de Freeman-Tukey, antes de combinar estudos e a taxa combinada calculada foi retrotransformada utilizando a média harmónica dos tamanhos das amostras dos estudos.
d: Nos 30 dias a seguir à última dose de MYLOTARG.
e: Nos casos em que foi analisada, a mediana da recuperação (definida como 20 x 10⁹/l ou 50 x 10⁹/l para as plaquetas e 0,5 x 10⁹/l para os neutrófilos) variou entre 42 e 48 dias para as plaquetas e entre 30 e 37 dias para os neutrófilos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem com MYLOTARG na experiência clínica. Doses únicas superiores a 9 mg/m² em adultos não foram testadas. O tratamento da sobredosagem com MYLOTARG deverá consistir em medidas de suporte gerais.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, outros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX02

Mecanismo de ação

Gemtuzumab ozogamicina é um ADC direcionado para o CD33. O gemtuzumab é um anticorpo humanizado da classe das imunoglobulinas G subtipo 4 (IgG4) que reconhece especificamente o CD33 humano. A porção do anticorpo liga-se especificamente ao antígeno CD33, uma proteína de adesão dependente do ácido siálico encontrada na superfície dos blastos leucémicos mieloides e das células normais imaturas de linhagem mielomonocítica, mas não em células estaminais hematopoiéticas normais. A molécula pequena, a N-acetil-gama-caliqueamicina, é uma substância natural semissintética citotóxica. A N-acetil-gama-caliqueamicina está ligada covalentemente ao anticorpo através de um ligante, o AcBut (ácido 4-(4-acetilfenoxi) butanoico). Dados não clínicos sugerem que a atividade anticancerígena de gemtuzumab ozogamicina se deve à ligação do ADC a células cancerígenas que expressam CD33, seguido pela internalização do complexo ADC-CD33 e a liberação intracelular da N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida através da clivagem hidrolítica do ligante. A ativação da N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida induz quebras no ADN de cadeia dupla, induzindo subsequentemente a paragem do ciclo celular e a morte celular por apoptose.

Pressupõe-se ser necessária a saturação de uma elevada percentagem de locais antigénicos do CD33 para o fornecimento máximo de caliqueamicina aos blastos leucémicos. Vários estudos de agente único mediram a saturação do CD33 após a dose de MYLOTARG em doentes com LMA recidivante ou refratária. Em todos os estudos, foi observada uma saturação periférica quase máxima do CD33 após a dose de MYLOTARG em todos os níveis de dose de 2 mg/m² e superiores, sugerindo que uma dose baixa de gemtuzumab ozogamicina é suficiente para ligar todos os locais de CD33 disponíveis.

Eficácia e segurança clínicas

Estudo ALFA-0701 em doentes com LMA de novo não tratados previamente

A eficácia e a segurança do MYLOTARG foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado e aberto de Fase 3 que comparou a adição de MYLOTARG a um regime de quimioterapia de indução padrão de daunorrubicina e citarabina (DA) *versus* DA em monoterapia. Os doentes elegíveis tinham idades compreendidas entre 50 e 70 anos com LMA *de novo* não tratados previamente (estudo ALFA-0701). Os doentes com leucemia promielocítica aguda (LPA, LMA3) e os doentes com LMA decorrente de síndrome mielodisplásico (SMD) ou de LMA secundária foram excluídos do estudo.

O parâmetro de avaliação primário foi a sobrevivência livre de acontecimentos (SLA). Os parâmetros de avaliação secundários incluíram as taxas de RC e RCp, a sobrevivência livre de recidiva (SLR), a sobrevivência global (SG) e a segurança da associação DA com ou sem MYLOTARG.

No total, foram aleatorizados 271 doentes neste estudo, dos quais 135 para o tratamento de indução de 3 + 7 DA mais 3 doses fracionadas de 3 mg/m² de MYLOTARG e 136 para 3+7 DA em monoterapia (ver secção 4.2). Foi permitido um segundo ciclo de terapêutica de indução com DA, mas sem MYLOTARG, independentemente do braço de aleatorização. Os doentes de ambos os braços que não receberam o segundo ciclo de terapêutica de indução e que não alcançaram uma RC após a indução poderiam receber um ciclo de resgate constituído por idarrubicina, AraC e fator de estimulação do crescimento de colónias de granulócitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*).

Os doentes com RC ou RCp receberam terapêutica de consolidação com 2 ciclos de tratamento, incluindo DNR e AraC com ou sem MYLOTARG de acordo com a sua aleatorização inicial. Os doentes que apresentaram remissão também foram elegíveis para transplante alogénico. Foi recomendado um intervalo de pelo menos 2 meses entre a última dose de MYLOTARG e o transplante.

No global, a mediana da idade dos doentes foi de 62 anos (intervalo de 50 a 70 anos) e a maioria dos doentes (87,8%) tinham um estado de desempenho do Grupo Cooperativo Oriental de Oncologia (ECOG PS, *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) entre 0 e 1 no início do tratamento. As características no início do tratamento eram equilibradas entre os braços de tratamento com exceção do género, tendo sido incluída uma percentagem mais elevada de doentes do sexo masculino no braço de MYLOTARG (54,8%) do que no braço de DA em monoterapia (44,1%). No global, 59,0% e 65,3% dos doentes tinham doença de risco favorável/intermédio documentada pelas classificações de risco de 2010 da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e da *European LeukaemiaNet* (ELN), respetivamente. 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%) doentes em geral. Poucos doentes (13,7%) apresentavam expressão de CD33 baixa (menos de 30% de blastos).

O estudo cumpriu o seu objetivo principal de demonstrar que a adição de MYLOTARG em doses fracionadas ($3 \text{ mg/m}^2 \times 3$ doses) à quimioterapia de indução padrão em doentes com LMA *de novo* não tratados previamente resultou numa melhoria estatisticamente significativa e clinicamente relevante da SLA. A mediana da SLA 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 em monoterapia; razão de risco (RR) de 0,562 (IC de 95%: 0,415, 0,762); p bilateral=0,0002 pelo teste do log-rank. Os dados de eficácia do estudo ALFA-0701 estão resumidos na Tabela 8 e a curva de *Kaplan-Meier* para a SLA é apresentada na Figura 1.

Tabela 8. Resultados da eficácia do estudo ALFA-0701 (população mITT)

	MYLOTARG + daunorrubicina + citarabina	daunorrubicina + citarabina
Sobrevivência livre de acontecimentos (pelo investigador)	N=135	N=136
Número de acontecimentos, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
Mediana da SLA em meses [IC de 95%] ^a	17,3 [13,4; 30,0]	9,5 [8,1; 12,0]
Probabilidade de SLA em 2 anos [IC de 95%] ^b	42,1 [32,9; 51,0]	18,2 [11,1; 26,7]
Probabilidade de SLA em 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	
Sobrevivência livre de recidiva (pelo investigador)	N=110	N=100
Número de acontecimentos, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
Mediana da SLR 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	
Sobrevivência global	N=135	N=136
Número de mortes, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Mediana da SG 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 (pelo investigador)	N=135	N=136
Resposta global % [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 principal de SLA: datas dos acontecimentos (falha de indução, recidiva ou morte) determinadas por avaliação do investigador.

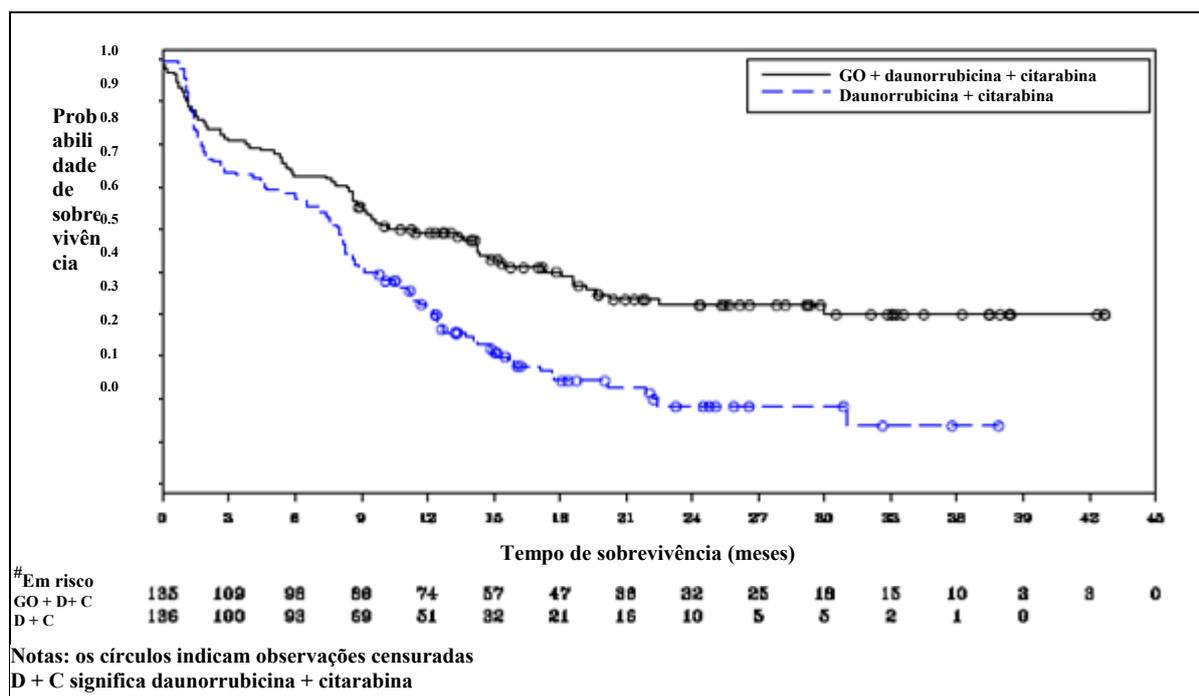
A população mITT incluiu todos os doentes que foram aleatorizados, exceto no caso de retirada do consentimento antes do início do tratamento e foram analisados de acordo com o braço de aleatorização inicial.

Abreviaturas: RC=remissão completa; RCp=remissão completa com recuperação incompleta das plaquetas; IC=intervalo de

confiança; SLA=sobrevivência livre de acontecimentos; mITT=Intenção de tratar modificada; n=número; N=número; NE= não estimável; SG=sobrevivência global; SLR=sobrevivência livre de recidiva.

- Mediana estimada pelo método de *Kaplan-Meier*; IC baseado no método de *Brookmeyer e Crowley* com transformação log-log.
- Estimado a partir da curva de *Kaplan-Meier* Probabilidade (%) calculada pelo método produto-limite; IC calculado a partir da transformação log-log da probabilidade de sobrevivência utilizando uma aproximação normal e a fórmula de Greenwood.
- Baseado no modelo de riscos proporcionais de *Cox* versus daunorrubicina + citarabina.
- Valor p bilateral do teste do log-rank.
- Resposta definida como RC + RCp.
- Diferença da resposta global; IC baseado no método de Santner e Snell.
- Baseado no teste exato de Fisher.

Figura 1. Curva de *Kaplan-Meier* da sobrevivência livre de acontecimentos avaliada pelo investigador do estudo ALFA-0701 (população mITT)



Abreviaturas: C=citarabina; D=daunorrubicina; GO=gemtuzumab ozogamicina; mITT=intenção de tratar modificada.

Utilização na LMA com riscos adversos citogenéticos

Nas análises do subgrupo do estudo ALFA-0701, a adição de MYLOTARG à quimioterapia de associação padrão não melhorou a SLA no subgrupo de doentes com riscos adversos citogenéticos (RR 1,11; IC de 95%: 0,63; 1,95). A SLA e a SG analisadas pela classificação de risco citogenético e a classificação de risco citogenético/molecular são apresentadas na Tabela 9 e na Tabela 10 em baixo.

Tabela 9. Sobrevivência livre de acontecimentos avaliada pelo investigador segundo as classificações de risco de LMA do estudo ALFA-0701 (população mITT)

	MYLOTARG + daunorrubicina + citarabina	daunorrubicina + citarabina
Citogenética (favorável/intermédia), N	94	95
Número de acontecimentos, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
Mediana da SLA em meses [IC de 95%] ^a	22,5 [15,5; NE]	11,6 [8,3; 13,7]
Razão de risco [IC de 95%] ^b	0,460 [0,313; 0,676]	
Valor p ^c	< 0,0001	
Citogenética (desfavorável), N	27	30
Número de acontecimentos, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
Mediana da SLA em meses [IC de 95%] ^a	4,5 [1,1; 7,4]	2,8 [1,6; 8,7]
Razão de risco [IC de 95%] ^b	1,111 [0,633; 1,949]	
Valor p ^c	0,7151	
ELN (favorável/intermédia), N	86	91
Número de acontecimentos, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
Mediana da SLA em meses [IC de 95%] ^a	22,5 [15,5; NE]	12,2 [8,5; 14,3]
Razão de risco [IC de 95%] ^b	0,485 [0,325; 0,724]	
Valor p ^c	0,0003	
ELN (fraca/adversa), N	37	36
Número de acontecimentos, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
Mediana da SLA em meses [IC de 95%] ^a	7,4 [3,7; 14,3]	4,0 [1,7; 8,6]
Razão de risco [IC de 95%] ^b	0,720 [0,430; 1,205]	
Valor p ^c	0,2091	

O estudo ALFA-0701 não foi concebido para avaliar prospetivamente o benefício do MYLOTARG em subgrupos; as análises são apresentadas apenas para fins descritivos.

Com base na definição principal de SLA: datas dos acontecimentos (falha de indução, recidiva ou morte) determinadas por avaliação do investigador.

A população mITT incluiu todos os doentes que foram aleatorizados, exceto no caso de retirada do consentimento antes do início do tratamento e foram analisados de acordo com o braço de aleatorização inicial.

Abreviaturas: LMA=leucemia mieloide aguda; IC=intervalo de confiança; SLA=sobrevivência livre de acontecimentos; ELN=*European Leukaemia Net*; mITT=intenção de tratar modificada; n=número; N=número; NE=não estimável.

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

Tabela 10. Sobrevivência global segundo as classificações de risco de LMA do estudo ALFA-0701 (população mITT)

	MYLOTARG + daunorrubicina + citarabina	daunorrubicina + citarabina
Citogenética (favorável/intermédia), N	94	95
Número de mortes, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
Mediana da SG 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)
Mediana da SG 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/intermédia), N	86	91
Número de mortes, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
Mediana da SG 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 (fraca/adversa), N	37	36
Número de mortes, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
Mediana da SG 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 concebido para avaliar prospectivamente o benefício do MYLOTARG em subgrupos; as análises são apresentadas apenas para fins descritivos.

A população mITT incluiu todos os doentes que foram aleatorizados, exceto no caso de retirada do consentimento antes do início do tratamento foram analisados de acordo com o braço de aleatorização inicial.

Abreviaturas: LMA=leucemia mieloide aguda; IC=intervalo de confiança; ELN=*European LeukaemiaNet*; mITT=intenção de tratar modificada; n=número; N=número; NE=não estimável; SG=Sobrevivência Global.

- d. Mediana estimada pelo método de *Kaplan-Meier*; IC baseado no método de *Brookmeyer e Crowley* com transformação log-log.
- e. Baseado no modelo de riscos proporcionais de *Cox* versus daunorrubicina + citarabina.
- f. Valor p bilateral do teste do log-rank.

População pediátrica

LMA não tratada anteriormente

COG AAML0531

Num estudo aleatorizado (COG AAML0531) que avaliou a quimioterapia padrão em monoterapia ou em associação com MYLOTARG em 1.063 crianças recém-diagnosticadas com LMA (93,7% dos doentes < 18 anos de idade) e jovens adultos (6,3% dos doentes); a média da idade foi de 8,9 anos (intervalo: 0-29 anos), os doentes com LMA *de novo* foram atribuídos aleatoriamente a 5 ciclos de quimioterapia padrão em monoterapia ou à mesma quimioterapia com 2 doses de MYLOTARG (3 mg/m²/dose) administradas uma vez no ciclo de indução 1 e uma vez no ciclo de intensificação 2. O estudo demonstrou que a adição de MYLOTARG à quimioterapia intensiva melhorou a SLA (3 anos: 50,6% versus 44,0%; RR 0,838; IC de 95%: 0,706, 0,995; p=0,0431) na LMA *de novo* devido a um risco de recidiva reduzido, com uma tendência para SG mais longa no braço de MYLOTARG que não foi estatisticamente significativa (3 anos: 72,4% versus 67,6%; RR 0,904; IC de 95%: 0,721, 1,133; p=0,3799). No global, 29 (5,5%) doentes no braço de MYLOTARG e 15 (2,8%) doentes no braço do comparador morreram durante a remissão. No entanto, observou-se também aumento da toxicidade (mortalidade tóxica pós-remissão) em doentes com LMA de baixo risco, o que foi atribuído à neutropenia prolongada que ocorreu após receberem gemtuzumab ozogamicina durante o ciclo de intensificação 2 (ver secções 4.2 e 4.8). Deste modo, não foi estabelecida a dose ideal de gemtuzumab ozogamicina em doentes pediátricos (ver secção 4.2).

MyeChild 01

A parte principal de determinação de dose do estudo pediátrico MyeChild 01 investigou o número de doses de MYLOTARG 3 mg/m² (até um máximo de 3 doses; cada dose foi limitada a um frasco para injetáveis de 5 mg) que poderiam ser combinadas em segurança com citarabina associada a mitoxantrona ou daunorrubicina lipossômica na terapêutica de indução. Os principais critérios de inclusão incluíam doentes com idade entre ≥ 12 meses e < 18 anos à data de inclusão no estudo e diagnóstico de LMA/SMD de alto risco (> 10% de blastos na medula óssea)/sarcoma mieloide isolado sem terapêutica anterior. Foram estabelecidas 3 coortes que variaram no número de perfusões de MYLOTARG durante a fase de indução: Coorte 1 (n = 15): os doentes receberam uma dose única de MYLOTARG (3 mg/m²) no dia 4 do Ciclo 1 de quimioterapia de indução. Coorte 2 (n = 20): os doentes receberam uma dose única de MYLOTARG (3 mg/m²) nos dias 4 e 7 do Ciclo 1 de quimioterapia de indução. Coorte 3 (n = 19): os doentes receberam uma dose única de MYLOTARG (3 mg/m²) nos dias 4, 7 e 10 do Ciclo 1 de quimioterapia de indução. Entre os 55 doentes incluídos, 30 (54,5%) tinham entre 2 anos e < 12 anos de idade, 32 (58,2%) doentes eram do sexo masculino e a mediana da idade para todos os doentes era de 7 (intervalo: 1, 17) anos. Embora a eficácia fosse um parâmetro de avaliação secundário, a melhor resposta global (RC+RCi) entre os doentes tratados (n = 54) foi alcançada em 49 (90,7%; IC de 95%: 79,7; 96,9%) doentes (coorte 1, 80,0%, coorte 2, 95,0%, coorte 3, 94,7%). Foi notificada DRM negativa em 35 (71,4%) doentes após o Ciclo 2 de tratamento (coorte 1, 58,3%, coorte 2, 78,9%, coorte 3, 72,2%). O estudo MyeChild 01 está a decorrer.

A dose ótima de gemtuzumab ozogamicina para doentes pediátricos ainda não foi estabelecida (ver secção 4.2).

LMA recidivante ou refratária

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura de estudos para avaliar MYLOTARG em doentes pediátricos com LMA recidivante ou refratária, que incluíram 454 doentes a receber MYLOTARG em monoterapia (dose única ou fracionada) ou em terapêutica de associação, de 16 artigos publicados mais o estudo *US Expanded Access* (ver secção 4.8). A mediana do tamanho da amostra do estudo era de 15 doentes, com um intervalo de 5-105 doentes. As idades globais, mínima e máxima, variavam entre 0 anos e 22,3 anos, com uma mediana global da idade de 8,7 anos no momento do tratamento.

A maioria dos estudos foram no contexto do uso compassivo (70,6%). O MYLOTARG foi administrado em monoterapia em 47,1%, como parte de uma associação em 23,5% e em ambos os contextos em 29,4% dos estudos. A dose total de MYLOTARG variou entre 1,8 mg/m² e 9 mg/m². Quando MYLOTARG foi administrado em associação, foi utilizado um regime à base de citarabina em 8 dos 9 estudos. Em 23,5% dos estudos, a maioria dos doentes recebeu doses fracionadas (3 mg/m² nos Dias 1, 4, 7) de MYLOTARG, ao passo que em 35,3% dos estudos foram administradas doses superiores a 3 mg/m². MYLOTARG foi administrado como um tratamento de indução na maioria dos estudos (82,4%).

Com MYLOTARG em monoterapia, a taxa de resposta (RC/RCp/RCi; média ponderada entre os estudos) foi de 33,3% com dose fracionada (1 estudo) e de 24,3% com doses não fracionadas (9 estudos). No contexto de associação, a taxa de resposta foi de 49,0% com MYLOTARG não fracionado (3 estudos) e de 38,8% com MYLOTARG fracionado (2 estudos).

A informação de segurança sobre mielossupressão, infeções, DVO global e DVO pós-TCEH e morte, que são acontecimentos adversos conhecidos do MYLOTARG (ver secção 4.8 e Tabela 7), foi obtida da literatura.

As limitações desta análise incluem o tamanho pequeno da amostra de alguns estudos, a heterogeneidade dos estudos e a falta de dados de controlo neste contexto.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de MYLOTARG no intervalo QT corrigido foi avaliado no estudo de monoterapia B1761031, em 50 doentes com LMA CD33-positivo recidivante ou refratária. Para as concentrações plasmáticas terapêuticas, a maior alteração média do intervalo QTcF em relação ao início do estudo foi de 5,10 mseg (IC de 90%: 2,15; 8,06 mseg). Nenhum doente teve um aumento máximo do QTcF > 60 mseg e nenhum doente teve um QTcF > 480 mseg. Ocorreu um (1) acontecimento de fibrilhação auricular (Grau 3) e um de taquicardia supraventricular (Grau 3) no mesmo doente. Não foram notificados acontecimentos adversos de condução do ritmo cardíaco de Grau 4 ou Grau 5.

Com base na análise da concentração-intervalo QTc, a alteração mediana esperada no QTcF em relação ao início do estudo para o anticorpo hP67.6 total foi de 0,842 mseg (IC de 95%: -1,93; 3,51 mseg) para a C_{max} plasmática observada média. Para a caliqueamicina não conjugada, a alteração mediana esperada no QTcF em relação ao início do estudo foi de 0,602 mseg (IC de 95%: -2,17; 2,72 mseg) para uma C_{max} plasmática observada aproximada, após a administração do regime posológico recomendado de MYLOTARG.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Gemtuzumab ozogamicina é um conjugado anticorpo-fármaco (ADC, *antibody-drug conjugate*) composto pelo anticorpo monoclonal dirigido contra o CD33 (hP67.6) que está ligado covalentemente ao agente citotóxico N-acetil-gama-caliqueamicina. A farmacocinética (PK) de gemtuzumab ozogamicina é descrita pela medição das características PK do anticorpo (hP67.6), bem como dos derivados de caliqueamicina conjugada e não conjugada.

Foram recolhidos dados clínicos de PK após um regime posológico em monoterapia (3 mg/m² até um frasco para injetáveis de 5 mg nos Dias 1, 4, 7) de MYLOTARG em doentes adultos com LMA recidivante/refratária. As exposições medidas pela média geométrica da AUC₃₃₆ e C_{max} após doses múltiplas para a caliqueamicina conjugada e anticorpo hP67.6 total foram de 461 500 pg.h/ml e 11 740 pg/ml; de 26 820 ng.h/ml e 585.6 ng/ml, respetivamente. Os dados de PK para a caliqueamicina não conjugada não são apresentados devido a problemas de instabilidade no plasma.

Distribuição

In vitro, a ligação da N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 97%. *In vitro*, a N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida é um substrato da glicoproteína P (P-gp). Em doentes, o volume total de distribuição do anticorpo hP67.6 (soma de V₁ [13,0 l] e V₂ [6,91 l]) foi de aproximadamente 20 l.

Biotransformação

Prevê-se que a via metabólica principal de gemtuzumab ozogamicina seja a libertação hidrolítica de N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida. Estudos *in vitro* demonstraram que a N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida é extensamente metabolizada, principalmente via redução não enzimática da fração dissulfureto. É de esperar que a atividade (citotoxicidade) dos metabolitos resultantes seja significativamente atenuada.

Interações medicamentosas com outros medicamentos

Efeito de outros medicamentos em gemtuzumab ozogamicina

In vitro, a N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida é metabolizada principalmente através de redução não enzimática. Por conseguinte, é pouco provável que a coadministração de gemtuzumab ozogamicina com inibidores ou indutores de enzimas metabolizadoras de fármacos pertencentes ao citocromo P450 (CYP) ou ao grupo das uridina difosfato-glucuronosiltransferases (UGT) altere a exposição à N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida.

Com base nas análises de farmacocinética (PK) populacional, não se prevê que a associação de gemtuzumab ozogamicina com hidroxiureia, DNR, e AraC cause alterações clinicamente significativas na PK do hP67.6 ou da caliqueamicina não conjugada.

Efeito de gemtuzumab ozogamicina noutros medicamentos

Efeito nos substratos das enzimas CYP

In vitro, a N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida e gemtuzumab ozogamicina apresentaram um baixo potencial para inibir as atividades da CYP1A2, CYP2A6 (testado utilizando apenas gemtuzumab ozogamicina), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5 em concentrações clinicamente relevantes. *In vitro*, a N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida e gemtuzumab ozogamicina apresentaram um baixo potencial para induzir as atividades da CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

Efeito nos substratos das enzimas UGT

In vitro, a N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida apresentou um baixo potencial para inibir as atividades da UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7 em concentrações clinicamente relevantes.

Efeito nos substratos dos transportadores de fármacos

In vitro, a N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida apresentou um baixo potencial para inibir as atividades da P-gp, da proteína resistente do cancro da mama (BCRP), da bomba de exportação de sais biliares (BSEP), da proteína associada à resistência a múltiplos fármacos (MRP) 2, das proteínas de extrusão de toxinas e múltiplos fármacos (MATE)1 e MATE2K, dos transportadores de aniões orgânicos (OAT)1 e OAT3, dos transportadores de catiões orgânicos (OCT)1 e OCT2 e dos polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATP)1B1 e OATP1B3 em concentrações clinicamente relevantes.

Efeito nos agentes quimioterapêuticos coadministrados

Com base em análises de farmacocinética (PK) populacional, não se prevê que a associação de gemtuzumab ozogamicina com DNR, e AraC cause alterações clinicamente significativas na PK destes agentes.

Eliminação

A PK de gemtuzumab ozogamicina foi bem caracterizada através de um modelo bicompartimental com componentes de depuração linear e dependente do tempo. Em 50 doentes com LMA recidivante ou refratária, após um regime posológico de monoterapia (3 mg/m² até um frasco para injetáveis de 5 mg nos Dias 1, 4, 7) de MYLOTARG, a depuração do hP67.6 total foi de 0,288 l/h e a semivida (t_{1/2}) de eliminação terminal foi calculada como sendo de 96,6 h.

Farmacocinética em grupos específicos de indivíduos ou doentes

Idade, raça e género

Com base numa análise de PK populacional, a idade, a raça e o género não afetaram significativamente a disposição de gemtuzumab ozogamicina.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais de PK de gemtuzumab ozogamicina em doentes com compromisso hepático.

Com base numa análise de PK populacional, não se prevê que a depuração de gemtuzumab ozogamicina (anticorpo hP67.6 e caliqueamicina não conjugada) seja afetada pelo estado de compromisso hepático ligeiro, conforme definido pelo *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* (NCI ODWG). A análise incluiu 405 doentes nas seguintes categorias de estado de compromisso do NCI ODWG: função hepática ligeira (B1, n=58 e B2, n=19), moderada (C, n=6), e normal (n=322) (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais de PK de gemtuzumab ozogamicina em doentes com compromisso renal.

Com base numa análise de PK populacional em 406 doentes, a depuração de gemtuzumab ozogamicina em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina [CL_{cr}] 60-89 ml/min; n=149) ou compromisso renal moderado (CL_{cr} 30-59 ml/min; n=47) foi semelhante à de doentes com função renal normal (CL_{cr} ≥ 90 ml/min; n=209). A PK de gemtuzumab ozogamicina não foi estudada em doentes com compromisso renal grave.

População pediátrica

Foram recolhidos dados clínicos de PK após um regime posológico (3 mg/m² até um frasco para injetáveis de 5 mg nos dias 4, 7 e 10) de MYLOTARG com terapêutica de indução em doentes pediátricos com ≥ 12 meses de idade com LMA recém-diagnosticada. As exposições, medidas pela média geométrica da AUC_{tau} e da C_{max} após a terceira dose, para a caliqueamicina conjugada e o anticorpo hP67.6 total foram de 777 300 pg.h/ml e de 24 340 pg/ml; de 46 500 ng.h/ml e de 1336 ng/ml, respetivamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

As principais toxicidades ocorreram no fígado, medula óssea e órgãos linfoides, parâmetros hematológicos (massa de glóbulos vermelhos e contagens de glóbulos brancos diminuídos, principalmente linfócitos), rins, olhos e órgãos reprodutores masculinos e femininos. Os efeitos no fígado, rins e órgãos reprodutores masculinos em ratos, e nos tecidos linfoides em macacos (aproximadamente 18 vezes nos ratos e 36 vezes nos macacos, a exposição clínica humana após a terceira dose humana de 3 mg/m² com base na AUC₁₆₈) não foram reversíveis. Os efeitos nos órgãos reprodutores femininos e nos olhos de macacos foram adversos no estudo de 12 semanas (aproximadamente 193 e 322 vezes, respetivamente, a exposição clínica humana após a terceira dose humana de 3 mg/m² com base na AUC₁₆₈). A relevância dos achados irreversíveis em animais para o ser humano é incerta. Não foram observados efeitos no sistema nervoso em animais após a administração de MYLOTARG. Foram identificadas alterações no sistema nervoso em ratos com outros conjugados anticorpo-caliqueamicina.

Genotoxicidade

Gemtuzumab ozogamicina demonstrou ser clastogénico. Isto é consistente com a indução conhecida de quebras no ADN pela caliqueamicina e outros antibióticos antitumorais enedinas. A N-acetil-gama-caliqueamicina DMH (a citotoxina libertada) demonstrou ser mutagénica e clastogénica.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos formais de carcinogenicidade com gemtuzumab ozogamicina. Em estudos de toxicidade, os ratos desenvolveram lesões pré-neoplásicas (hiperplasia de células ovais mínima a ligeira) no fígado com aproximadamente 54 vezes a exposição clínica humana após a terceira dose humana de 3 mg/m² com base na AUC₁₆₈). Não foram observadas lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas em macacos com até aproximadamente 115 vezes a exposição clínica humana após a terceira dose humana de 3 mg/m² com base na AUC₁₆₈). A relevância destes achados em animais para o ser humano é incerta.

Toxicidade reprodutiva

Num estudo de fertilidade em ratos fêmea, foram observados um número ligeiramente mais baixo de corpos lúteos e um aumento da letalidade embrionária na presença de toxicidade materna (aproximadamente 9,7 vezes a exposição clínica humana após a terceira dose humana de 3 mg/m² com base na AUC₁₆₈). Foram observados efeitos no aparelho reprodutor de macacos fêmea no estudo de 12 semanas (atrofia dos ovários, ovidutos, útero e colo do útero; aproximadamente 193 vezes a exposição clínica humana após a terceira dose de 3 mg/m²).

Num estudo de fertilidade masculina, foram observados efeitos na reprodução masculina incluindo menos espermatogónias e espermátocitos, espermátides testiculares e esperma epididimário diminuídos, vacuolização do núcleo das espermátides e/ou aparecimento de células gigantes. Os achados adicionais incluíram efeitos nos testículos, epidídimos e nas glândulas mamárias, bem como na fertilidade. Quando os ratos macho acasalaram novamente após um período sem dosagem de 9

semanas, os efeitos no esperma e na fertilidade foram piores mas foi observada uma recuperação parcial das espermatogónias baixas e dos espermátocitos nos testículos. Os efeitos nos órgãos reprodutores de ratos macho foram parcialmente reversíveis ou não reversíveis (ver secção 4.6). Foram observados efeitos no sistema reprodutor masculino (testículos, epidídimos, vesículas seminais) de macacos a aproximadamente 66 vezes a exposição clínica humana após a terceira dose de 3 mg/m².

Num estudo de toxicidade embriofetal, foram observados fetos de menor peso corporal, uma maior incidência de costelas onduladas fetais e uma menor incidência de ossificação esquelética fetal. O aumento da letalidade embrionária e de anomalias morfológicas fetais incluíram malformações dos dedos, ausência do arco aórtico, anomalias nos ossos longos das patas dianteiras, omoplatas disformes, ausência de centro vertebral e esternébras fundidas. O aumento da letalidade embrionária também foi observado na presença de toxicidade materna. A dose mais baixa com efeitos embriofetais estava correlacionada com 9,7 vezes a exposição clínica humana após a terceira dose humana de 3 mg/m², com base na AUC₁₆₈ (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Dextrano 40
Sacarose
Cloreto de sódio
Dihidrogenofosfato de sódio monohidratado
Hidrogenofosfato dissódico anidro

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

5 anos

Solução reconstituída e diluída

Proteger as soluções de MYLOTARG reconstituídas e diluídas da luz. As soluções devem ser utilizadas imediatamente. Não congelar a solução reconstituída ou diluída.

Se o medicamento não puder ser utilizado imediatamente:

- Após a reconstituição, o frasco para injetáveis original pode ser conservado até 16 horas no frigorífico (2°C–8°C) ou até 3 horas à temperatura ambiente (abaixo de 30°C).
- A solução diluída pode ser conservada até 18 horas num frigorífico (2°C–8°C) e até 6 horas à temperatura ambiente (abaixo de 30°C). O tempo permitido à temperatura ambiente (abaixo de 30°C) inclui o tempo necessário para a preparação da solução diluída, equilíbrio, se necessário, e administração ao doente. O tempo máximo entre a preparação da solução diluída até ao final da administração não deve exceder as 24 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Não congelar.

Conservar o frasco para injetáveis na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro âmbar de Tipo 1 com uma rolha de borracha butílica e selo e cápsula de fecho “flip-off” contendo 5 mg de gemtuzumab ozogamicina. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Utilize uma técnica asséptica apropriada para os procedimentos de reconstituição e diluição. MYLOTARG é sensível à luz e deve ser protegido contra a radiação ultravioleta durante a reconstituição, diluição e administração.

Reconstituição

- Calcule a dose (mg) necessária de MYLOTARG.
- Antes da reconstituição, deixe que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente (abaixo de 30°C) durante aproximadamente 5 minutos. Reconstitua cada frasco para injetáveis de 5 mg com 5 ml de água para preparações injetáveis para obter uma solução de 1 mg/ml de gemtuzumab ozogamicina de utilização única.
- Rode suavemente o frasco para injetáveis para ajudar a dissolução. Não agite.
- Inspeccione a solução reconstituída quanto à presença de partículas e alteração de cor. A solução reconstituída pode conter pequenas partículas amorfas a tipo fibras de cor branca a esbranquiçada, opacas a translúcidas.
- MYLOTARG não contém conservantes bacteriostáticos.
- Se a solução reconstituída não puder ser utilizada imediatamente, pode ser conservada no frasco para injetáveis original até 16 horas no frigorífico (2°C-8°C) ou até 3 horas à temperatura ambiente (abaixo de 30°C). Proteger da luz e não congelar.

Diluição

- Calcule o volume necessário de solução reconstituída para obter a dose apropriada de acordo com a área da superfície corporal do doente. Retire essa quantidade do frasco para injetáveis utilizando uma seringa. Os frascos para injetáveis de MYLOTARG contêm 5 mg do medicamento sem excedentes. Após ter sido reconstituído de modo a obter uma concentração de 1 mg/ml, segundo as instruções, o conteúdo extraível do frasco para injetáveis é de 4,5 mg (4,5 ml). Proteger da luz. Elimine qualquer solução reconstituída não utilizada que reste no frasco para injetáveis.
- As doses têm de ser misturadas de modo a obter uma concentração entre 0,075 mg/ml e 0,234 mg/ml, de acordo com as seguintes instruções:
 - As doses inferiores a 3,9 mg têm de ser preparadas para administração com seringa. Adicione a solução de MYLOTARG reconstituída a uma seringa com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) de modo a obter uma concentração final entre 0,075 mg/ml e 0,234 mg/ml. Proteger da luz.
 - As doses iguais ou superiores a 3,9 mg devem ser diluídas numa seringa ou saco intravenoso com um volume apropriado de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) de modo a garantir uma concentração final entre 0,075 mg/ml e 0,234 mg/ml. Proteger da luz.
- Inverta suavemente o recipiente para perfusão para misturar a solução diluída. Não agite.
- Após a diluição com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), a solução de MYLOTARG deve ser perfundida imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, a solução diluída pode ser conservada até 18 horas no frigorífico (2°C-8°C) ou até 6 horas à temperatura ambiente (abaixo de 30°C). O tempo permitido à temperatura ambiente (abaixo de 30°C) inclui o tempo necessário para a preparação da solução diluída, equilíbrio, se necessário, e administração ao doente. O tempo máximo entre a preparação da solução diluída até ao final da administração não deve exceder as 24 horas. Proteger da luz e não congelar.

- Recomenda-se que o recipiente de perfusão seja de policloreto de vinilo (PVC) com DEHP, etileno-acetato de vinilo (EVA) ou poliolefinas (polipropileno e/ou polietileno).

Administração

- É necessário filtrar a solução diluída. Deve ser utilizado um filtro em linha, de baixa ligação a proteínas de 0,2 micron de poliéter sulfona (PES) para a perfusão de MYLOTARG.
- As doses administradas por seringa devem utilizar linhas de perfusão de pequeno diâmetro (microbore) com um filtro em linha, de baixa ligação a proteínas de 0,2 micron de poliéter sulfona (PES).
- Durante a perfusão, o saco intravenoso ou as seringas devem ser protegidos da luz (incluindo a luz ultravioleta) utilizando uma cobertura para bloqueio da luz. A linha de perfusão não necessita de ser protegida da luz.
- Perfunda a solução diluída durante 2 horas. A perfusão tem de estar concluída antes do final do período de 6 horas permitido para a conservação da solução diluída à temperatura ambiente (abaixo de 30°C).
- Recomendam-se linhas de perfusão de PVC (com ou sem DEHP), poliuretano ou polietileno.

Não misture MYLOTARG ou administre numa perfusão com outros medicamentos.

Ver também secção 6.3 para diluição, conservação e informação para perfusão.

Eliminação

Devem ser utilizados os procedimentos de eliminação de resíduos tóxicos prescritos para medicamentos anticancerígenos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1277/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de abril de 2018
Data da última renovação: 15 de novembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.