

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MYLOTARG 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 5 mg de gemtuzumab ozogamicine.

Après reconstitution (voir rubrique 6.6), la solution concentrée contient 1 mg/ml de gemtuzumab ozogamicine.

Le gemtuzumab ozogamicine est un conjugué anticorps-médicament (CAM) composé d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD33 (hP67,6 ; anticorps immunoglobuline [Ig] G4 kappa humanisé recombinant produit par culture de cellule de mammifère dans les cellules NS0) qui est lié par covalence à l'agent cytotoxique N-acétyl-gamma-calichéamicine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MYLOTARG est indiqué en association avec la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC) dans le traitement de patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) d'expression positive du CD33 *de novo*, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), naïfs de traitement (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.2 Posologie et mode d'administration

MYLOTARG doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux et dans un environnement où tous les appareils de réanimation sont immédiatement accessibles.

MYLOTARG ne doit être utilisé que chez les patients pouvant recevoir une chimiothérapie d'induction intensive.

Une prémédication à base de corticostéroïdes, d'antihistaminiques et d'acétaminophène (ou paracétamol) est recommandée 1 heure avant l'administration du traitement afin de favoriser l'amélioration des symptômes liés à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Des mesures appropriées visant à prévenir le développement d'une hyperuricémie liée à la lyse tumorale, telles que l'hydratation, l'administration d'antihyperuricémiques ou d'autres agents pour le traitement de l'hyperuricémie, doivent être prises (voir rubrique 4.4).

Posologie

Induction

La dose recommandée de MYLOTARG est de 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) administrée en perfusion de 2 heures aux Jours 1, 4 et 7 en association avec de la DNR 60 mg/m²/jour administrée en perfusion de 30 minutes du Jour 1 au Jour 3, et de l'AraC 200 mg/m²/jour administrée en perfusion continue du Jour 1 au Jour 7.

Si une deuxième induction est nécessaire, MYLOTARG ne doit pas être administré au cours d'un deuxième traitement d'induction. Seules la DNR et l'AraC doivent être administrées au cours du deuxième cycle d'induction, selon le schéma posologique recommandé suivant : DNR 35 mg/m²/jour les Jours 1 et 2, et AraC 1 g/m² toutes les 12 heures, du Jour 1 au Jour 3.

Consolidation

Pour les patients présentant une rémission complète (RC) après induction, définie comme la présence de moins de 5 % de cellules blastiques dans une moelle normocellulaire et une numération absolue des neutrophiles (NAN) supérieure à $1,0 \times 10^9$ cellules/l avec une numération plaquettaire dans le sang périphérique supérieure ou égale à $100 \times 10^9/l$ en l'absence de transfusion, jusqu'à 2 cycles de consolidation de DNR par voie intraveineuse (60 mg/m² pendant 1 jour [premier cycle] ou 2 jours [deuxième cycle]) en association avec de l'AraC par voie intraveineuse (1 g/m² toutes les 12 heures, en perfusion de 2 heures du Jour 1 au Jour 4) avec MYLOTARG par voie intraveineuse (3 mg/m²/dose en perfusion de 2 heures jusqu'à une dose maximale d'un flacon de 5 mg le Jour 1) sont recommandés.

Tableau 1. Schémas posologiques pour MYLOTARG en association avec la chimiothérapie

Cycle de traitement	MYLOTARG	daunorubicine	cytarabine
Induction ^a	3 mg/m ² /dose (jusqu'à un flacon de 5 mg maximum) aux Jours 1, 4 et 7	60 mg/m ² /jour du Jour 1 au Jour 3	200 mg/m ² /jour du Jour 1 au Jour 7
Deuxième traitement d'induction (si nécessaire)	MYLOTARG ne doit pas être administré au cours d'un deuxième traitement d'induction.	35 mg/m ² /jour les Jours 1 et 2	1 g/m ² toutes les 12 heures du Jour 1 au Jour 3
Cycle de consolidation 1 ^{a,b}	3 mg/m ² /dose (jusqu'à un flacon de 5 mg maximum) au Jour 1	60 mg/m ² /jour au Jour 1	1 g/m ² /toutes les 12 heures du Jour 1 au Jour 4
Cycle de consolidation 2 ^{a,b}	3 mg/m ² /dose (jusqu'à un flacon de 5 mg maximum) au Jour 1	60 mg/m ² /jour du Jour 1 au Jour 2	1 g/m ² /toutes les 12 heures du Jour 1 au Jour 4

^a. Voir tableau 3 et tableau 4 pour toute information relative aux adaptations posologiques.

^b. Pour les patients présentant une rémission complète (RC) après induction.

Adaptations posologiques et modifications du programme de traitement

Modification du programme de traitement en cas d'hyperleucocytose

Chez les patients atteints de LAM hyperleucocytaire (numération des leucocytes $\geq 30\,000/\text{mm}^3$), une cytoréduction est recommandée soit via une leucaphérèse, une hydroxyurée orale ou l'administration d'AraC avec ou sans hydroxyurée afin de réduire le nombre de globules blancs (GB) périphériques 48 heures avant l'administration de MYLOTARG.

Si l'AraC est utilisée dans le cadre d'une leucoréduction avec ou sans hydroxyurée chez des patients atteints de LAM hyperleucocytaire *de novo*, naïfs de traitement et recevant MYLOTARG en polythérapie, il convient d'appliquer le programme de traitement modifié suivant (tableau 2) :

Tableau 2. Modification du programme de traitement en vue de traiter une hyperleucocytose avec la cytarabine

Cycle de traitement	MYLOTARG	daunorubicine	cytarabine	hydroxyurée
Induction ^a	3 mg/m ² /dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) aux Jours 3, 6 et 9	60 mg/m ² /jour du Jour 3 au Jour 5	200 mg/m ² /jour du Jour 1 au Jour 7	Jour 1 (conformément aux pratiques médicales en vigueur)

Se reporter au tableau 1 pour consulter les recommandations posologiques s'appliquant au cycle de consolidation

^a. Voir tableau 3 et tableau 4 pour toute information supplémentaire relative aux adaptations posologiques.

Adaptation posologique en cas de survenue d'effets indésirables

Une adaptation posologique de MYLOTARG est recommandée en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles (voir rubrique 4.4). La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter d'interrompre l'administration de la dose ou d'arrêter définitivement le traitement par MYLOTARG (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Les tableaux 3 et 4 présentent les recommandations en matière d'adaptations posologiques en cas de toxicités hématologiques et non hématologiques, respectivement.

Tableau 3. Adaptations posologiques en cas de toxicités hématologiques

Toxicités hématologiques	Adaptations posologiques
Thrombopénie persistante (Numération plaquettaire < 100 000/mm ³ à la date planifiée de début du cycle de consolidation)	<ul style="list-style-type: none"> Retarder le début du cycle de consolidation. En cas de récupération d'une numération plaquettaire ≥ 100 000/mm³ dans les 14 jours suivant la date planifiée de début du cycle de consolidation : instaurer un traitement de consolidation (comme indiqué dans le tableau 1). En cas de récupération d'une numération plaquettaire < 100 000/mm³ et ≥ 50 000/mm³ dans les 14 jours suivant la date planifiée de début du cycle de consolidation : MYLOTARG ne doit pas être réinstauré et le traitement de consolidation ne doit comprendre que la DNR et l'AraC. Si la récupération de la numération plaquettaire reste < 50 000/mm³ pendant plus de 14 jours, le traitement de consolidation doit être réévalué et une PMO doit être effectuée en vue de réévaluer l'état du patient.
Neutropénie persistante	<ul style="list-style-type: none"> Si la numération des neutrophiles ne remonte pas au-delà de 500/mm³ dans les 14 jours suivant la date planifiée de début du cycle de de consolidation (14 jours après la récupération hématologique suivant le premier cycle), interrompre MYLOTARG (ne pas administrer MYLOTARG lors des cycles de consolidation).

Abréviations : LAM = leucémie aiguë myéloïde ; AraC = cytarabine ; PMO = ponction de moelle osseuse ; DNR = daunorubicine.

Tableau 4. Adaptations posologiques en cas de toxicités non hématologiques

Toxicités non hématologiques	Adaptations posologiques
MVO/SOS	Interrompre MYLOTARG (voir rubrique 4.4).
Taux de bilirubine totale $> 2 \times$ LSN et taux d'ASAT et/ou d'ALAT $> 2,5 \times$ LSN	Reporter le traitement par MYLOTARG jusqu'à ce que le taux de bilirubine totale soit rétabli à $\leq 2 \times$ LSN et que le taux d'ASAT et d'ALAT soit rétabli à $\leq 2,5 \times$ LSN avant chaque dose. Envisager de ne pas administrer la dose prévue si elle doit être reportée de plus de 2 jours entre les perfusions consécutives.
Réactions liées à la perfusion	Interrompre la perfusion et instaurer une prise en charge médicale appropriée en fonction de la sévérité des symptômes. Les patients doivent être surveillés jusqu'à ce que les signes et symptômes disparaissent complètement et que la perfusion puisse reprendre. Il convient d'envisager l'arrêt définitif du traitement en cas de réactions à la perfusion sévères ou menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.4).
Autres toxicités non hématologiques graves ou menaçant le pronostic vital	Reporter le traitement par MYLOTARG jusqu'au retour à une toxicité ne dépassant pas une toxicité légère. Envisager de ne pas administrer la dose prévue si elle doit être reportée de plus de 2 jours entre les perfusions consécutives.

Abréviations : ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; SOS = syndrome d'obstruction sinusoidale ; LSN = limite supérieure de la normale ; MVO = maladie veino-occlusive.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique définie par un taux de bilirubine totale $\leq 2 \times$ limite supérieure de la normale (LSN) et des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)/d'alanine aminotransférase (ALAT) $\leq 2,5 \times$ LSN. Reporter le traitement par MYLOTARG jusqu'à ce que le taux de bilirubine totale soit rétabli à $\leq 2 \times$ LSN et que le taux d'ASAT et d'ALAT soit rétabli à $\leq 2,5 \times$ LSN avant chaque dose (voir tableau 4, rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. MYLOTARG n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. MYLOTARG ne fait pas l'objet d'une clairance rénale, la pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère est inconnue (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de MYLOTARG chez les patients âgés de moins de 15 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

MYLOTARG doit être administré par voie intraveineuse et doit être reconstitué et dilué avant administration (voir rubrique 6.6). Une fois reconstituée à la concentration de 1 mg/ml, la quantité extractible du flacon est de 4,5 mg (4,5 ml). La solution reconstituée et diluée doit être administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures et sous étroite surveillance clinique, y compris la surveillance du rythme cardiaque, de la pression artérielle et de la température. MYLOTARG ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hépatotoxicité, y compris maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale (MVO/SOS)

Des cas d'hépatotoxicité, y compris d'issue fatale, ainsi que des cas d'insuffisance hépatique fatale et de MVO/SOS ont parfois été rapportés chez des patients traités par MYLOTARG (voir rubrique 4.8).

Sur la base d'une analyse des facteurs de risque potentiels, les patients adultes ayant reçu MYLOTARG en monothérapie, avant ou après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), et les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère présentent un risque accru de développement d'une MVO (voir rubrique 4.8).

En raison du risque de MVO/SOS, les signes et symptômes de MVO/SOS doivent être étroitement surveillés ; ceux-ci peuvent inclure des élévations de l'ALAT, de l'ASAT, de la bilirubine totale et de la phosphatase alcaline, qui doivent être surveillées avant chaque administration de MYLOTARG, une hépatomégalie (pouvant s'avérer douloureuse), une prise de poids rapide et une ascite. La surveillance exclusive de la bilirubine totale ne permet pas d'identifier tous les patients à risque de MVO/SOS. Il est recommandé que tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique fasse l'objet d'une surveillance fréquente des tests de la fonction hépatique et de survenue de tout signe ou symptôme clinique d'hépatotoxicité. Concernant les patients devant bénéficier d'une GCSH, une surveillance étroite des tests de la fonction hépatique est recommandée au cours de la période post-GCSH, selon le cas. Aucune relation définitive n'a été détectée entre la MVO et le moment de la GCSH par rapport aux doses plus élevées de MYLOTARG en monothérapie. Cependant, un intervalle de 2 mois entre la dernière dose de MYLOTARG et la GCSH était recommandé au cours de l'étude ALFA-0701.

La prise en charge des signes ou symptômes de toxicité hépatique peut nécessiter une interruption ou l'arrêt définitif du traitement par MYLOTARG (voir rubrique 4.2). Chez les patients présentant une MVO/SOS, le traitement par MYLOTARG doit être interrompu et les patients doivent être traités conformément aux pratiques médicales en vigueur.

Réactions liées à la perfusion (y compris anaphylaxie)

Au cours des études cliniques, des réactions liées à la perfusion, y compris anaphylaxie, ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Des cas de réactions fatales liées à la perfusion ont été rapportés au

cours de la période post-commercialisation. Les signes et symptômes de réactions liées à la perfusion peuvent inclure de la fièvre et des frissons, et moins fréquemment une hypotension, une tachycardie et des symptômes respiratoires, pouvant survenir dans les 24 heures suivant l'administration. La perfusion de MYLOTARG doit être effectuée sous étroite surveillance clinique, y compris la surveillance du pouls, de la pression artérielle et de la température. Une prémédication à base de corticostéroïdes, d'antihistaminiques et d'acétaminophène (ou paracétamol) est recommandée 1 heure avant l'administration de MYLOTARG (voir rubrique 4.2). La perfusion doit être immédiatement interrompue chez les patients présentant des signes de réactions sévères, notamment une dyspnée, un bronchospasme ou une hypotension cliniquement significative. Les patients doivent être surveillés jusqu'à ce que les signes et symptômes disparaissent complètement. L'arrêt du traitement doit être sérieusement envisagé chez les patients présentant des signes ou symptômes d'anaphylaxie, y compris des symptômes respiratoires sévères ou une hypotension cliniquement significative (voir rubrique 4.2).

Myélosuppression

Au cours des études cliniques, une neutropénie, une thrombopénie, une anémie, une leucopénie, une neutropénie fébrile, une lymphopénie et une pancytopenie, dont certaines menaçant le pronostic vital ou fatales, ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Les complications associées à la neutropénie et à la thrombopénie peuvent inclure, respectivement, des infections et des effets de saignement/hémorragiques. Des infections et des effets de saignement/hémorragiques ont été rapportés, dont certains menaçant le pronostic vital ou fatals.

Une numération formule sanguine complète doit être réalisée avant chaque administration de MYLOTARG. Pendant le traitement, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'infection, de saignement/hémorragie ou d'autres effets de myélosuppression. Une prise en charge clinique habituelle ainsi que des tests biologiques de surveillance sont indiqués pendant et après le traitement.

La prise en charge de patients présentant une infection sévère, des saignements/hémorragies, ou d'autres effets de la myélosuppression, y compris une neutropénie sévère ou une thrombopénie persistante, peut nécessiter un report du traitement ou un arrêt définitif du traitement par MYLOTARG (voir rubrique 4.2).

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Au cours des études cliniques, un SLT a été rapporté (voir rubrique 4.8). Des cas fatals de SLT aggravé par une insuffisance rénale aiguë ont été rapportés après la mise sur le marché. Chez les patients atteints de LAM hyperleucocytaire, une leucoréduction doit être envisagée par hydroxyurée ou via une leucaphérèse afin de restaurer le nombre de GB périphériques à un taux inférieur à $30\ 000/\text{mm}^3$ avant l'administration de MYLOTARG, en vue de réduire le risque d'induction d'un SLT (voir rubrique 4.2).

Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de SLT et être pris en charge conformément aux pratiques médicales en vigueur. Des mesures appropriées visant à prévenir le développement d'une hyperuricémie liée à la lyse tumorale, telles que l'hydratation, l'administration d'antihyperuricémiques (par ex., allopurinol) ou d'autres agents pour le traitement de l'hyperuricémie (par ex., rasburicase), doivent être prises.

LAM associée à un profil de risque cytogénétique défavorable

L'efficacité de MYLOTARG a été démontrée chez les patients atteints de LAM présentant un profil de risque cytogénétique favorable ou intermédiaire avec une incertitude concernant l'ampleur de l'efficacité chez les patients présentant un profil cytogénétique défavorable (voir rubrique 5.1). Pour les patients traités par MYLOTARG en association avec la daunorubicine et la cytarabine pour une LAM *de novo* nouvellement diagnostiquée, il conviendra de déterminer, lorsque les résultats des tests cytogénétiques seront disponibles, si les bénéfices potentiels de la poursuite du traitement par MYLOTARG l'emportent sur les risques encourus par le patient (voir rubrique 5.1).

Contraception

Il est nécessaire d'informer les femmes en âge de procréer, ou les partenaires de femmes en âge de procréer qu'ils devront utiliser deux méthodes de contraception efficace au cours du traitement par MYLOTARG et pendant au moins 7 mois (pour les femmes) ou 4 mois (pour les hommes) après l'administration de la dernière dose (voir rubrique 4.6).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament peut être préparé ultérieurement en vue de l'administration avec des solutions contenant du sodium (voir rubrique 4.2 et 6.6) et ceci doit être pris en compte par rapport à la quantité totale de sodium provenant de toutes les sources qui seront administrées au patient.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec MYLOTARG. Se reporter à la rubrique 5.2 pour consulter les données disponibles provenant des études *in vitro*.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter de débiter une grossesse pendant le traitement par MYLOTARG.

Il est nécessaire d'informer les femmes en âge de procréer ou les partenaires des femmes en âge de procréer qu'ils devront utiliser 2 méthodes de contraception efficaces au cours du traitement par MYLOTARG et pendant au moins 7 mois (pour les femmes) et 4 mois (pour les hommes) après l'administration de la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du gemtuzumab ozogamicine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

MYLOTARG ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus. Les femmes enceintes, ou les patientes débutant une grossesse au cours du traitement par gemtuzumab ozogamicine, ou les patients de sexe masculin recevant le traitement et dont la partenaire est enceinte, doivent être informés du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe aucune information concernant la présence de gemtuzumab ozogamicine ou de ses métabolites dans le lait maternel, sur les effets sur l'enfant allaité, ou sur les effets sur la production de lait. En raison de l'éventuelle survenue d'effets indésirables chez les enfants allaités, les femmes ne doivent pas allaiter au cours du traitement par MYLOTARG et pendant au moins 1 mois après l'administration de la dose finale (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Aucune information concernant la fertilité chez les patients n'est disponible. D'après les études non

cliniques, le traitement par le gemtuzumab ozogamicine peut entraîner une altération de la fertilité masculine et féminine (voir rubrique 5.3). Avant de débiter le traitement, les hommes et les femmes doivent se renseigner au sujet de la préservation de la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MYLOTARG a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés du fait qu'une fatigue, des sensations vertigineuses et des céphalées peuvent survenir au cours du traitement par MYLOTARG (voir rubrique 4.8). Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de MYLOTARG repose sur les données provenant de patients atteints de leucémie aiguë myéloïde issues de l'étude ALFA-0701 où MYLOTARG était utilisé en polythérapie, d'études en monothérapie et de l'expérience post-commercialisation. Au cours de l'étude en polythérapie, les données de sécurité comprenant les événements indésirables apparus sous traitement (EIAT) d'intérêt, considérés comme étant les plus importants pour comprendre le profil de sécurité de MYLOTARG incluaient les hémorragies de tous grades, les MVO de tous grades ainsi que les infections sévères. Tous ces EIAT ont été définis comme des effets indésirables médicamenteux. En raison de cette collecte de données limitée, des données de biologie provenant de l'étude en polythérapie sont incluses dans le tableau 5. Des informations concernant les effets indésirables, issues d'études en monothérapie, utilisant le schéma non fractionné (études 201/202/203), et de l'expérience post-commercialisation, sont également présentées dans le tableau 6, et l'étude B1761031 en monothérapie utilisant le schéma fractionné est présentée dans la rubrique ci-dessous afin de caractériser complètement les effets indésirables.

Au cours de l'étude ALFA-0701 en polythérapie, les effets indésirables graves cliniquement pertinents ont été les suivants : hépatotoxicité, y compris MVO/SOS (3,8 %), hémorragie (9,9 %), infection sévère (41,2 %) et syndrome de lyse tumorale (1,5 %). Au cours des études en monothérapie (études 201/202/203), les effets indésirables graves cliniquement pertinents ont également inclus : réactions liées à la perfusion (2,5 %), thrombopénie (21,7 %) et neutropénie (34,3 %). Dans l'étude B1761031 en monothérapie, les effets indésirables graves cliniquement pertinents ont également inclus infection (30,0 %), neutropénie fébrile (22,0 %), fièvre (6,0 %), hémorragie (4,0 %), thrombopénie (4,0 %), anémie (2,0 %) et tachycardie (2,0 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (> 30 %) survenus au cours de l'étude en polythérapie ont été les suivants : hémorragie et infection. Au cours des études en monothérapie (études 201/202/203), les effets indésirables les plus fréquents (> 30 %) ont inclus : fièvre, nausées, infection, frissons, hémorragie, vomissements, thrombopénie, fatigue, céphalées, stomatite, diarrhée, douleurs abdominales et neutropénie. Dans l'étude B1761031 en monothérapie, les effets indésirables les plus fréquents (> 30 %) ont inclus l'infection (50,0 %), la neutropénie fébrile (40,0 %) et l'hémorragie (32,0 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 1 %) ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement au cours de l'étude en polythérapie ont été les suivants : thrombopénie, MVO, hémorragie et infection. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 1 %) ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement au cours des études en monothérapie (études 201/202/203) ont été les suivants : infection, hémorragie, défaillance multiviscérale et MVO. Les effets indésirables ayant conduit à un arrêt définitif dans l'étude B1761031 en monothérapie ont été une infection et la fièvre.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et par catégories de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 5. Effets indésirables d'intérêt ** chez les patients ayant reçu MYLOTARG en polythérapie (Etude ALFA-0701)

Classe de systèmes d'organes <i>Fréquence</i> Terme préférentiel	MYLOTARG + daunorubicine + cytarabine (N = 131)		daunorubicine + cytarabine (N = 137)	
	Tous grades %	Grade 3/4 %	Tous grades %	Grade 3/4 %
Infections et infestations				
<i>Très fréquent</i>				
Infection ^a	77,9	76,3	77,4	74,4
Affections vasculaires				
<i>Très fréquent</i>				
Hémorragie ^b	90,1	20,6	78,1	8,8
Affections hépatobiliaires				
<i>Fréquent</i>				
Maladie veino-occlusive hépatique ^c	4,6	2,3	1,5	1,5
Investigations***				
<i>Très fréquent</i>				
Hémoglobine diminuée	100	86,2	100	89,7
Plaquettes diminuées	100	100	100	100
Globules blancs diminués	100	100	99,3	99,3
Numération (absolue) des lymphocytes diminuée	98,5	90,7	97,8	89,6
Neutrophiles diminués	97,7	96,1	98,5	97,0
Hyperglycémie	92,0	19,2	91,1	17,8
Aspartate aminotransférase (ASAT) augmentée	89,2	14,0	73,9	9,0
Temps de prothrombine augmenté	84,8	3,3	89,1	0
Temps de céphaline activée allongé	80,0	6,4	57,5	5,5
Phosphatase alcaline augmentée	79,7	13,3	68,9	5,3
Alanine aminotransférase (ALAT) augmentée	78,3	10,9	81,3	15,7
Bilirubine sanguine augmentée	51,6	7,1	50,8	3,8
Hyperuricémie	32,5	2,6	28,5	0

Abréviations : N = nombre de patients ; TP : Terme Préférentiel

* Y compris d'issue fatale.

** Seules les données de sécurité sélectionnées ont été recueillies dans le cadre de cette étude portant sur la LAM nouvellement diagnostiquée.

*** La fréquence est basée sur des valeurs biologiques (grade selon le NCI CTCAE v4.03).

^a. Le terme « infection » englobe : septicémie et bactériémie (53,4 %), infection fongique (15,3 %), infection des voies aériennes inférieures (5,3 %), infection bactérienne (9,2 %), infection gastro-intestinale (8,4 %), infection cutanée (2,3 %) et autres infections (28,4 %).

^b. Le terme « hémorragie » englobe : hémorragie du système nerveux central (3,1 %), hémorragie gastro-intestinale haute (33,6 %), hémorragie gastro-intestinale basse (17,6 %), hémorragie sous-cutanée (60,3 %), autre hémorragie (64,9 %) et épistaxis (62,6 %).

^c. Le terme « maladie veino-occlusive hépatique » englobe les TP rapportés suivants : maladie veino-occlusive et maladie veino-occlusive hépatique*.

Tableau 6. Effets indésirables chez les patients ayant reçu MYLOTARG en monothérapie au cours d'études * et après la mise sur le marché**

Classe de systèmes d'organes <i>Fréquence</i> Terme préférentiel	Tous grades %	Grade 3/4 %
Infections et infestations		
<i>Très fréquent</i>		
Infection ^a	68,2	32,8
Affections hématologiques et du système lymphatique		
<i>Très fréquent</i>		
Neutropénie fébrile	19,1	11,6
Thrombopénie ^b	48,4	48,0
Neutropénie ^c	30,3	29,2
Anémie ^d	27,1	24,2
Leucopénie ^c	26,7	26,7
<i>Fréquent</i>		
Pancytopénie ^f	5,0	4,3
Lymphopénie ^g	3,6	3,2
Affections du système immunitaire		
<i>Fréquent</i>		
Réaction liée à la perfusion ^h	7,6	3,6
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
<i>Très fréquent</i>		
Hyperglycémie ⁱ	11,2	6,9
Appétit diminué	27,1	6,1
<i>Fréquent</i>		
Syndrome de lyse tumorale ^{**}	2,5	1,8
Affections du système nerveux		
<i>Très fréquent</i>		
Maux de tête	38,3	12,3
Affections cardiaques		
<i>Très fréquent</i>		
Tachycardie ^j	13,0	4,3
Affections vasculaires		
<i>Très fréquent</i>		
Hémorragie ^{*k}	67,1	23,8
Hypotension ^l	20,2	14,8
Hypertension ^m	17,3	10,5
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
<i>Très fréquent</i>		
Dyspnée ⁿ	27,4	12,6
<i>Fréquence indéterminée</i>		
Pneumonie interstitielle [*]		
Affections gastro-intestinales		
<i>Très fréquent</i>		
Vomissements	60,6	33,6
Diarrhée	33,9	14,8
Douleurs abdominales ^o	33,2	7,2
Nausées	71,1	39,3
Stomatite ^p	36,1	12,3
Constipation	25,3	5,0
<i>Fréquent</i>		
Ascite	2,9	0,4
Dyspepsie	8,7	1,1
Œsophagite	1,8	0,7
<i>Fréquence indéterminée</i>		
Colite neutropénique [*]		

Classe de systèmes d'organes <i>Fréquence</i> Terme préférentiel	Tous grades %	Grade 3/4 %
Affections hépatobiliaires		
<i>Très fréquent</i>		
Transaminases augmentées ^q	24,5	18,8
Hyperbilirubinémie ^r	13,0	10,5
<i>Fréquent</i>		
Maladie veino-occlusive hépatique ^{*s}	2,9	1,1
Hépatomégalie	2,5	0,7
Ictère	2,2	1,1
Fonction hépatique anormale ^t	2,5	1,4
Gamma-glutamyltransférase augmentée	1,8	0,7
<i>Peu fréquent</i>		
Insuffisance hépatique ^{**}	0,4	0,4
Syndrome de Budd-Chiari [#]	0,4	0,4
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
<i>Très fréquent</i>		
Rash ^u	19,9	5,8
<i>Fréquent</i>		
Érythème ^v	9,4	2,2
Prurit	5,4	0,4
Affections du rein et des voies urinaires		
<i>Fréquence indéterminée</i>		
Cystite hémorragique [*]		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
<i>Très fréquent</i>		
Fièvre ^w	82,7	52,3
Œdème ^x	21,3	3,2
Fatigue ^y	41,2	11,2
Frissons	67,9	17,3
<i>Fréquent</i>		
Défaillance multiviscérale [*]	2,2	1,8
Investigations		
<i>Très fréquent</i>		
Lactate déshydrogénase sanguine augmentée	16,6	7,2
Phosphatase alcaline sanguine augmentée	8,7	6,1

* Y compris d'issue fatale.

** Y compris effets indésirables d'issue fatale rapportés après la mise sur le marché.

*** MYLOTARG dans le traitement de la LAM en rechute (9 mg/m²) (études 201/202/203).

#Cas singuliers.

Abréviation : TP = terme préférentiel.

^a. Le terme « infection » englobe : septicémie et bactériémie (25,6 %), infection fongique (10,5 %), infection des voies aériennes inférieures (13,0 %), infection des voies aériennes supérieures (4,3 %), infection bactérienne (3,6 %), infection virale (24,2 %), infection gastro-intestinale (3,3 %), infection cutanée (7,9 %) et autres infections (19,5 %). Après la mise sur le marché (fréquence indéterminée), des infections pulmonaires fongiques, y compris mycose pulmonaire et pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*^{*}; et des infections bactériennes, y compris infection à *Stenotrophomonas*, ont également été rapportées.

^b. Le terme « thrombopénie » englobe les TP rapportés suivants : numération plaquettaire diminuée et thrombopénie^{*}.

^c. Le terme « neutropénie » englobe les TP rapportés suivants : neutropénie, granulocytopénie et neutrophiles diminués.

^d. Le terme « anémie » englobe les TP rapportés suivants : anémie et hémoglobine diminuée.

^e. Le terme « leucopénie » englobe les TP rapportés suivants : leucopénie et globules blancs diminués.

^f. Le terme « pancytopénie » englobe les TP rapportés suivants : pancytopénie et insuffisance médullaire.

^g. Le terme « lymphopénie » englobe les TP rapportés suivants : lymphopénie et numération de lymphocytes diminuée.

^h. Le terme « réaction liée à la perfusion » englobe les TP rapportés suivants : réaction liée à la perfusion, urticaire, hypersensibilité, bronchospasme, hypersensibilité médicamenteuse et urticaire au site d'injection[#].

ⁱ. Le terme « hyperglycémie » englobe les TP rapportés suivants : hyperglycémie et glucose sanguin augmenté[#].

^j. Le terme « tachycardie » englobe les TP rapportés suivants : tachycardie, tachycardie sinusale, fréquence cardiaque augmentée[#] et tachycardie supraventriculaire[#].

- ^k. Le terme « hémorragie » englobe : hémorragie du système nerveux central (5,1 %), hémorragie gastro-intestinale haute (21,3 %), hémorragie gastro-intestinale basse (15,2 %), hémorragie sous-cutanée (28,5 %), autre hémorragie (32,9 %) et épistaxis (28,5 %).
- ^l Le terme « hypotension » englobe les TP rapportés suivants : hypotension et pression artérielle diminuée.
- ^m Le terme « hypertension » englobe les TP rapportés suivants : hypertension et pression artérielle augmentée.
- ⁿ Le terme « dyspnée » englobe les TP rapportés suivants : dyspnée et dyspnée d'effort.
- ^o Le terme « douleurs abdominales » englobe les TP rapportés suivants : douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales hautes, gêne abdominale et sensibilité abdominale.
- ^p Le terme « stomatite » englobe les TP rapportés suivants : inflammation des muqueuses, douleur oropharyngée, stomatite, ulcération buccale, douleur buccale, bulles de la muqueuse buccale, stomatite aphteuse, ulcération de la langue, glossodynie, érythème de la muqueuse buccale, glossite[#] et bulles oropharyngées[#].
- ^q Le terme « transaminases augmentées » englobe les TP rapportés suivants : transaminases augmentées, lésion hépatocellulaire, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée et augmentation des enzymes hépatiques.
- ^r Le terme « hyperbilirubinémie » englobe les TP rapportés suivants : bilirubine sanguine augmentée et hyperbilirubinémie.
- ^s Le terme « maladie veino-occlusive hépatique » englobe les TP rapportés suivants : maladie veino-occlusive et maladie veino-occlusive hépatique^{*#}.
- ^t Le terme « fonction hépatique anormale » englobe les TP rapportés suivants : tests hépatiques anormaux et fonction hépatique anormale.
- ^u Le terme « rash » englobe les TP rapportés suivants : rash, dermatite[#], dermatite allergique[#], dermite bulleuse, dermatite de contact, dermatite exfoliatrice[#], éruption d'origine médicamenteuse, prurit allergique[#] et rash érythémateux[#], rash maculeux[#], rash maculopapuleux, rash papuleux, rash prurigineux, rash vésiculeux[#].
- ^v Le terme « érythème » englobe les TP rapportés suivants : érythème au site du cathéter, érythème et érythème du site de perfusion[#].
- ^w Le terme « fièvre » englobe les TP rapportés suivants : fièvre, température augmentée et hyperthermie.
- ^x Le terme « œdème » englobe les TP rapportés suivants : œdème, œdème de la face, œdème périphérique, gonflement du visage, œdème généralisé et œdème périorbitaire.
- ^y Le terme « fatigue » englobe les TP rapportés suivants : fatigue, asthénie, léthargie et malaise.

Description des effets indésirables sélectionnés

Hépatotoxicité, y compris MVO hépatique/SOS

Au cours de l'étude en polythérapie, des MVO et des anomalies biologiques hépatiques ont été rapportées. Une caractérisation supplémentaire des effets indésirables de l'hépatotoxicité est fournie grâce aux études portant sur la monothérapie.

Au cours de l'étude en polythérapie (N = 131), une MVO a été rapportée chez 6 (4,6 %) patients pendant ou après le traitement, 2 (1,5 %) de ces effets se sont avérés mortels (voir tableau 5). Cinq (3,8 %) de ces effets de MVO sont survenus dans les 28 jours suivant l'administration de gemtuzumab ozogamicine. Un événement de MVO est survenu plus de 28 jours après l'administration de la dernière dose de gemtuzumab ozogamicine ; l'un de ces événements est survenu quelques jours après l'instauration d'un régime de conditionnement pour une GCSH. Le délai médian de survenue d'une MVO après l'administration de la dernière dose de gemtuzumab ozogamicine a été de 9 jours (intervalle : 2 – 298 jours). Une MVO a également été rapportée chez 2 patients ayant reçu MYLOTARG comme traitement de suivi après la rechute d'une LAM après chimiothérapie dans le groupe témoin de l'étude en polythérapie. Ces deux patients ont présenté une MVO plus de 28 jours après la dernière dose du traitement de gemtuzumab ozogamicine. L'un de ces patients a présenté une MVO 25 jours après une GCSH.

Dans l'étude B1761031 en monothérapie, aucun événement de MVO n'a été rapporté pour aucun patient. Cependant, 1 patient (2,0 %) a présenté un syndrome de fuite capillaire d'issue fatale avec des symptômes correspondant à une MVO (ascite et hyperbilirubinémie). Les événements d'hépatotoxicité de grade 3 ont inclus des augmentations de la gamma-glutamyltransférase (4,0 %), des augmentations de l'alanine aminotransférase (2,0 %), des augmentations de l'aspartate aminotransférase (2,0 %), des hypoalbuminémies (2,0 %) et des augmentations de transaminases (2,0 %). Aucun patient n'a présenté une hépatotoxicité de grade 4 ou 5.

Sur la base d'une analyse des facteurs de risque potentiels, chez les patients adultes ayant reçu MYLOTARG non fractionné en monothérapie, les patients ayant bénéficié d'une GCSH avant l'exposition au gemtuzumab ozogamicine étaient 2,6 fois plus susceptibles (intervalle de confiance

[IC] à 95 % : 1,448 ; 4,769) de développer une MVO par rapport aux patients n'ayant pas bénéficié d'une GCSH avant le traitement par gemtuzumab ozogamicine ; les patients ayant bénéficié d'une GCSH suite au traitement par gemtuzumab ozogamicine étaient 2,9 fois plus susceptibles (IC à 95 % : 1,502 ; 5,636) de développer une MVO par rapport aux patients n'ayant pas bénéficié d'une GCSH suite au traitement par gemtuzumab ozogamicine ; et les patients ayant présenté une insuffisance hépatique modérée/sévère à l'inclusion étaient 8,7 fois plus susceptibles (IC 95 % : 1,879 ; 39,862) de développer une MVO par rapport aux patients n'ayant pas présenté d'insuffisance hépatique modérée/sévère à l'inclusion.

Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute hépatotoxicité, selon les recommandations mentionnées à la rubrique 4.4. La prise en charge des signes ou symptômes de toxicité hépatique peut nécessiter une interruption ou l'arrêt définitif du traitement par MYLOTARG (voir rubrique 4.2).

Myélosuppression

Au cours de l'étude en polythérapie menée chez des patients naïfs de traitement atteints de LAM *de novo* et recevant des doses fractionnées de gemtuzumab ozogamicine en association avec une chimiothérapie, des diminutions du nombre de leucocytes, neutrophiles et plaquettes de grade 3/4 ont été observées chez 131 (100 %), 124 (96,1 %), et 131 (100 %) patients, respectivement.

Au cours de la phase d'induction, 109 patients (83,2 %) et 99 patients (75,6 %) ont présenté une récupération de la numération plaquettaire à 50 000/mm³ et 100 000/mm³, respectivement. Les délais médians jusqu'à récupération de la numération plaquettaire à 50 000/mm³ et 100 000/mm³ ont été de 34 et 35 jours, respectivement. Au cours de la 1^{re} phase de consolidation, 92 (94,8 %) et 71 (73,2 %) patients ont présenté une récupération de la numération plaquettaire à 50 000/mm³ et 100 000/mm³, respectivement. Les délais médians jusqu'à récupération de la numération plaquettaire à 50 000/mm³ et 100 000/mm³ ont été de 32 et 35 jours, respectivement. Au cours de la 2^e phase de consolidation, 80 (97,6 %) et 70 (85,4 %) patients ont présenté une récupération de la numération plaquettaire à 50 000/mm³ et 100 000/mm³, respectivement. Les délais médians jusqu'à récupération de la numération plaquettaire à 50 000/mm³ et 100 000/mm³ ont été de 36,5 et 43 jours, respectivement.

Une thrombopénie avec numération plaquettaire < 50 000/mm³ persistant 45 jours après le début du traitement chez les patients répondeurs (RC et récupération plaquettaire incomplète [RCp]) est survenue chez 22 (20,4 %) des patients. Le nombre de patients présentant une thrombopénie persistante est resté similaire d'un cycle de traitement à l'autre (8 [7,4 %] patients en phase d'induction, 8 [8,5 %] patients en 1^{re} phase de consolidation et 10 [13,2 %] patients en 2^e phase de consolidation).

Au cours de la phase d'induction, 121 (92,4 %) et 118 (90,1 %) patients ont présenté une récupération des neutrophiles documentée à une NAN de 500/mm³ et 1 000/mm³, respectivement. Le délai médian jusqu'à récupération des neutrophiles à une NAN de 500/mm³ et 1 000/mm³ a été de 25 jours. Au cours de la 1^{re} phase de consolidation du traitement, 94 (96,9 %) patients ont présenté une récupération de la numération des neutrophiles à 500/mm³, et 91 (94 %) patients ont présenté une récupération de la numération des neutrophiles à 1 000/mm³. Les délais médians jusqu'à récupération des neutrophiles à une NAN de 500/mm³ et 1 000/mm³ ont été de 21 et 25 jours, respectivement. Au cours de la 2^e phase de consolidation du traitement, 80 (97,6 %) patients ont présenté une récupération des neutrophiles à un taux de 500/mm³, et 79 (96,3 %) patients ont présenté une récupération des neutrophiles à un taux de 1 000/mm³. Les délais médians jusqu'à récupération des neutrophiles à une NAN de 500/mm³ et 1 000/mm³ ont été de 22 et 27 jours, respectivement.

Au cours de l'étude en polythérapie, menée chez des patients atteints de LAM *de novo* recevant des doses fractionnées de gemtuzumab ozogamicine en association avec une chimiothérapie (N = 131), 102 (77,9 %) patients ont présenté des infections sévères (de grade ≥ 3), toutes causes confondues. Un décès lié au traitement dû à un choc septique a été rapporté chez 1 (0,8 %) patient. Une infection sévère d'issue fatale a été rapportée chez 2 (1,53 %) patients du groupe MYLOTARG et chez 4 (2,92 %) patients du groupe témoin.

Au cours de l'étude en polythérapie (N = 131), des effets de saignement/hémorragiques de tous grades et de grade 3/4 ont été rapportés chez 118 (90,1 %) et 27 (20,6 %) patients, respectivement. Les effets de saignement/hémorragiques de grade 3 les plus fréquents étaient hématomés (3,1 %), l'hémoptysie (3,1 %) et l'hématurie (2,3 %). Des effets de saignement/hémorragiques de grade 4 ont été rapportés chez 4 (3,1 %) patients (hémorragie gastro-intestinale, hémorragie et hémorragie alvéolaire pulmonaire [2 patients]). Des effets de saignement/hémorragiques d'issue fatale ont été rapportés chez 3 (2,3 %) patients (hématome cérébral, hématome intracrânien et hématome sous-dural).

Dans l'étude B1761031 en monothérapie (N = 50), des infections de grade 3/4 ont été rapportées chez 10 patients (20 %). Les infections de grade 3/4 les plus fréquemment rapportées ($\geq 5,0$ %) ont été des septicémies et des pneumonies chez 3 patients (6,0 %), chacune. Six (6) patients (12,0 %) ont présenté une infection de grade 5 (septicémie chez 4 patients [8,0 %], pneumonie atypique et pneumonie COVID-19 chez 1 patient [2,0 %], chacune). Des événements hémorragiques de tous grades ont été reportés chez 16 patients (32,0 %). Des événements hémorragiques de grade 3/4 sont survenus chez 2 patients (4,0 %) (hémorragie gastrique de grade 3 et hémorragie intracrânienne traumatique de grade 4 chez 1 patient, chacune). Aucun événement hémorragique d'issue fatale n'a été signalé.

La prise en charge de patients présentant une infection sévère, des saignements/hémorragies, ou d'autres effets de la myélosuppression, y compris une neutropénie sévère ou une thrombopénie persistante, peut nécessiter un report ou un arrêt définitif du traitement par MYLOTARG (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Immunogénicité

Comme toutes les protéines thérapeutiques, le gemtuzumab ozogamicine présente un potentiel immunogène.

Au cours de l'étude B1761031 en monothérapie ; chez 50 patients adultes atteints de LAM CD33 positive en rechute ou réfractaire, la présence d'anticorps anti-médicament (ADA) dirigé contre MYLOTARG a été évalué par la méthode de l'électrochimiluminescence (ECL). Pour les patients dont les résultats d'ADA étaient positifs, un test cellulaire a été développé pour mesurer le taux d'anticorps neutralisant (Nab) contre MYLOTARG.

L'incidence d'ADA et de Nab était de 6 (12,0 %) et de 1 (2,0 %), respectivement. La présence d'ADA n'a eu aucun effet statistiquement significatif ou cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'anticorps hP67.6 total ou de la calichéamicine conjuguée. Aucun des patients n'a présenté d'anaphylaxie, d'hypersensibilité ou d'autres séquelles cliniques liées aux ADA. Aucune preuve n'indiquait d'association directe entre la présence d'ADA et les éventuels problèmes liés à la sécurité du produit.

La détection des ADA dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. L'incidence de la positivité des anticorps au cours d'un test peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'analyse, les concentrations en gemtuzumab ozogamicine circulant, la manipulation des échantillons, le moment de prélèvement des échantillons, les traitements concomitants et la maladie sous-jacente. Pour toutes ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dirigés contre le gemtuzumab ozogamicine et l'incidence des anticorps dirigés contre d'autres produits peut être trompeuse.

Population pédiatrique

LAM non traitée antérieurement

La sécurité et l'efficacité de MYLOTARG chez les enfants et adolescents atteints de LAM non traitée antérieurement âgés de moins de 15 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

Au cours de l'étude AAML0531 de phase III, pédiatrique, randomisée et terminée (voir rubrique 5.1) visant à évaluer l'administration du gemtuzumab ozogamicine en association avec un traitement de première intention intensif chez 1 063 enfants nouvellement diagnostiqués (93,7 % des patients < 18 ans) et de jeunes adultes (6,3 % des patients) atteints de LAM *de novo* âgés de 0 à 29 ans, le profil de sécurité s'est avéré similaire à celui observé au cours des autres études portant sur l'administration du gemtuzumab ozogamicine en association avec une chimiothérapie intensive chez des patients adultes atteints de LAM *de novo*. Cependant, la dose optimale de gemtuzumab ozogamicine pour les patients pédiatriques n'a pas été établie, car pendant la deuxième période d'intensification de l'étude AAML0531 après la deuxième dose de gemtuzumab ozogamicine, une plus grande proportion de patients du groupe gemtuzumab ozogamicine a présenté un allongement du délai jusqu'à récupération des neutrophiles (> 59 jours) en comparaison avec le bras comparateur (21,0 % *versus* 11,5 %), et davantage de patients sont décédés au cours de la rémission (5,5 % *versus* 2,8 %).

LAM en rechute ou réfractaire

La sécurité et l'efficacité de MYLOTARG chez les patients pédiatriques atteints de LAM en rechute ou réfractaire n'ont pas été établies (voir rubriques 4.1 et 4.2).

Les résultats de sécurité observés au cours d'une revue de la littérature évaluant MYLOTARG chez les patients pédiatriques (voir rubrique 5.1) sont présentés au tableau 7.

Tableau 7. Résultats de sécurité issus d'une revue systématique de la littérature chez des patients pédiatriques atteints de LAM en rechute ou réfractaire ayant reçu MYLOTARG

	Monothérapie						Polythérapie ^a					
	MYLOTARG fractionné ^b			MYLOTARG non fractionné ^b			MYLOTARG fractionné ^b			MYLOTARG non fractionné ^b		
	Nombre d'études	N par étude (intervalle)	Taux ^c (%)	Nombre d'études	N par étude (intervalle)	Taux (%)	Nombre d'études	N par étude (intervalle)	Taux (%)	Nombre d'études	N par étude (intervalle)	Taux (%)
MVO	1	6	0	10	5 ; 30	6,8	2	3 ; 17	0	5	5 ; 84	4,4
MVO après une GCSH	Non rapporté			5	4 ; 14	19,1	2	3 ; 8	0	2	12 ; 28	14,7
Décès^d	1	6	0	4	6 ; 29	10,8	Non rapporté			3	5 ; 45	6,5
Infection	5 études ; N par étude (intervalle) 12 – 30 ; 28,4 %						4 études ; N par étude (intervalle) 12 – 84 ; 42,2 %					
Myélosuppression^e	Presque tous les patients (> 90 %) ont présenté une myélosuppression dans l'ensemble des études											

a : Lorsque MYLOTARG a été administré en polythérapie, la cytarabine faisait partie de la polythérapie étudiée dans 8 des 9 études.
b : La posologie fractionnée fait référence à la dose de MYLOTARG de 3 mg/m² les Jours 1, 4 et 7. La posologie non fractionnée fait référence à MYLOTARG (dose totale variant de 1,8 mg/m² à 9 mg/m²) administré 2 fois au cours d'un cycle à au moins 14 jours d'intervalle.
c : Les taux entre les études ont été estimés à l'aide d'une pondération à variance inverse avec effets fixes. Les proportions ont été transformées à l'aide de la transformation à double arc sinus de Freeman-Tukey avant de combiner les études, et le taux combiné estimé a été retransformé à l'aide de la moyenne harmonique des tailles d'échantillon des études.
d : Dans les 30 jours suivant la dernière dose de MYLOTARG.
e : Lorsqu'elle a été analysée, la récupération médiane (définie comme un taux de 20 x 10⁹/l ou de 50 x 10⁹/l pour les plaquettes et de 0,5 x 10⁹/l pour les neutrophiles) a varié de 42 à 48 jours pour les plaquettes et de 30 à 37 jours pour les neutrophiles.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage de MYLOTARG n'a été rapporté dans l'expérience clinique. Des doses

uniques supérieures à 9 mg/m² n'ont pas été testées chez les adultes. La prise en charge d'un surdosage par MYLOTARG doit comprendre des mesures de soutien générales.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, Anticorps monoclonaux, Anticorps conjugués, Autres anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicaments, Code ATC : L01FX02

Mécanisme d'action

Le gemtuzumab ozogamicine est un CAM dirigé contre le CD33. Le gemtuzumab est un anticorps de la classe des immunoglobulines de type G sous-type 4 (IgG4) humanisé qui reconnaît spécifiquement le CD33. La partie anticorps se lie spécifiquement à l'antigène CD33, protéine d'adhésion dépendante de l'acide sialique présente sur la surface des blastes leucémiques myéloïdes et sur les cellules immatures normales de la lignée myélomonocytaire, mais pas sur les cellules souches hématopoïétiques normales. La petite molécule, la N-acétyl-gamma-calichéamicine, est un produit naturel semi-synthétique cytotoxique. La N-acétyl-gamma-calichéamicine est liée par covalence à l'anticorps via un agent de liaison AcBut (acide 4-(4-acétylphénoxy)butanoïque). Les données non cliniques suggèrent que l'activité anticancéreuse du gemtuzumab ozogamicine est due à la liaison du CAM aux cellules cancéreuses exprimant le CD33, suivie par l'internalisation du complexe CAM-CD33, et par la libération intracellulaire du N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide via le clivage hydrolytique de l'agent de liaison. L'activation du N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide induit des ruptures des doubles brins d'ADN, induisant par la suite un arrêt du cycle cellulaire et une mort cellulaire apoptotique.

La saturation d'un pourcentage élevé de sites antigéniques CD33 est supposée être nécessaire pour l'administration maximale de calichéamicine aux cellules blastiques leucémiques. Plusieurs études en monothérapie ont permis de mesurer la saturation des CD33 après l'administration de MYLOTARG chez des patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire. Dans toutes les études, une saturation en CD33 périphérique presque maximale a été observée après l'administration de MYLOTARG à tous les niveaux de dose de 2 mg/m² ou plus, ce qui suggère qu'une faible dose de gemtuzumab ozogamicine est suffisante pour lier tous les sites CD33 disponibles.

Efficacité et sécurité cliniques

Étude ALFA-0701 portant sur des patients naïfs de traitement atteints d'une LAM de novo

L'efficacité et la sécurité de MYLOTARG ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant l'ajout de MYLOTARG à un schéma standard de chimiothérapie d'induction comprenant l'association daunorubicine et cytarabine (DA) *versus* DA seule. Les patients éligibles avaient entre 50 et 70 ans et présentaient une LAM *de novo* non traitée auparavant (étude ALFA-0701). Les patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire (LAP, LAM3) et les patients atteints de LAM provenant d'un syndrome myélodysplasique (SMD) ou d'une LAM secondaire ont été exclus de l'étude.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans événement (SSE). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient les taux de RC et de RCp, la survie sans rechute (SSR), la survie globale (SG) et la sécurité de l'association DA avec ou sans MYLOTARG.

Au total, 271 patients ont été randomisés dans cette étude dont 135 pour recevoir un traitement d'induction de 3 + 7 DA plus 3 doses fractionnées de 3 mg/m² de MYLOTARG et 136 pour recevoir 3 + 7 DA seule (voir rubrique 4.2). Un deuxième cycle de traitement d'induction avec DA mais sans MYLOTARG, quel que soit le bras de randomisation, a été autorisé. Les patients de l'un ou l'autre bras n'ayant pas reçu le deuxième cycle de traitement d'induction et n'ayant pas obtenu de RC après

l'induction pouvaient recevoir un traitement de sauvetage composé d'idarubicine, d'AraC et d'un facteur de croissance G-CSF.

Les patients présentant une RC ou une RCp ont reçu un traitement de consolidation via 2 cycles de traitement comprenant DNR et AraC avec ou sans MYLOTARG, en fonction de leur randomisation initiale. Les patients ayant connu une rémission étaient également éligibles à une greffe allogénique. Un intervalle d'au moins 2 mois a été recommandé entre l'administration de la dernière dose de MYLOTARG et la greffe.

Dans l'ensemble, l'âge médian des patients a été de 62 ans (intervalle : 50 à 70 ans) et la plupart des patients (87,8 %) ont présenté un indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 à 1 au moment de l'inclusion. Les caractéristiques initiales étaient équilibrées entre les groupes de traitement à l'exception du sexe. En effet, un pourcentage plus élevé d'hommes ont été inclus dans le groupe MYLOTARG (54,8 %) par rapport au groupe DA seule (44,1 %). Dans l'ensemble, 59,0 % et 65,3 % des patients ont présenté une maladie à risque intermédiaire/favorable documentée selon les classifications de risque du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et de l'*European LeukaemiaNet* (ELN) 2010, respectivement. L'expression du CD33 sur les blastes de LAM par cytométrie en flux harmonisée à partir des résultats de laboratoire locaux a été déterminée chez 194/271 patients (71,6 %) au total. Peu de patients (13,7 %) ont présenté une faible expression du CD33 (moins de 30 % des blastes).

L'étude a atteint son objectif principal visant à démontrer que l'ajout de MYLOTARG en doses fractionnées (3 mg/m² × 3 doses) à la chimiothérapie d'induction standard pour les patients naïfs de traitement atteints de LAM *de novo* a entraîné une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSE. La SSE médiane a été de 17,3 mois (IC à 95 % : 13,4 ; 30,0) dans le bras MYLOTARG *versus* 9,5 mois (IC à 95 % : 8,1 ; 12,0) dans le bras DA seule ; rapport de risque (RR) 0,562 (IC à 95 % : 0,415 ; 0,762) ; valeur de *p* bilatérale = 0,0002 par test du log-rank. Les données d'efficacité issues de l'étude ALFA-0701 sont présentées dans le tableau 8 et la courbe de Kaplan-Meier de la SSE apparaît à la figure 1.

Tableau 8. Résultats d'efficacité provenant de l'étude ALFA-0701 (population en ITTm)

	MYLOTARG + daunorubicine + cytarabine	daunorubicine + cytarabine
Survie sans événement (par l'investigateur)	N = 135	N = 136
Nombre d'événements, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
SSE médiane en mois [IC à 95 %] ^a	17,3 [13,4 ; 30,0]	9,5 [8,1 ; 12,0]
Probabilité de SSE à 2 ans [IC à 95 %] ^b	42,1 [32,9 ; 51,0]	18,2 [11,1 ; 26,7]
Probabilité de SSE à 3 ans [IC à 95 %] ^b	39,8 [30,2 ; 49,3]	13,6 [5,8 ; 24,8]
Rapport de risque [IC à 95 %] ^c	0,562 [0,415 ; 0,762]	
Valeur de <i>p</i> ^d	0,0002	
Survie sans rechute (par l'investigateur)	N = 110	N = 100
Nombre d'événements, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
SSR médiane en mois [IC à 95 %] ^a	28,0 [16,3 ; NE]	11,4 [10,0 ; 14,4]
Rapport de risque [IC à 95 %] ^c	0,526 [0,362 ; 0,764]	
Valeur de <i>p</i> ^d	0,0006	
Survie globale	N = 135	N = 136
Nombre de décès, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
SG médiane en mois [IC à 95 %] ^a	27,5 [21,4 ; 45,6]	21,8 [15,5 ; 27,4]
Rapport de risque [IC à 95 %] ^c	0,807 [0,596 ; 1,093]	
Valeur de <i>p</i> ^d	0,1646	

	MYLOTARG + daunorubicine + cytarabine	daunorubicine + cytarabine
Taux de réponse (par l'investigateur)	N = 135	N = 136
Réponse globale en % [IC à 95 %] ^e	81,5 [73,89 ; 87,64]	73,5 [65,28 ; 80,72]
RC	70,4	69,9
RCp	11,1	3,7
Différence de risque [IC à 95 %] ^f	7,95[-3,79 ; 19,85]	
Valeur de p^g	0,1457	

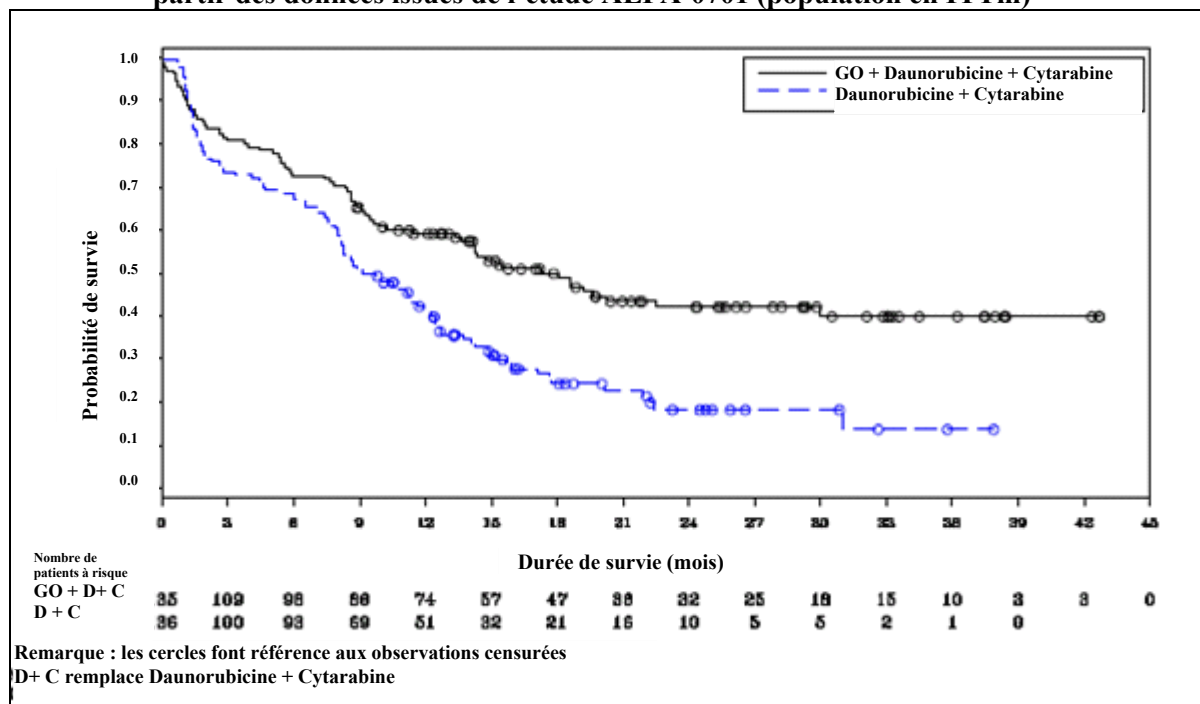
D'après la définition initiale de la SSE : dates de l'événement (échec de l'induction, rechute ou décès) déterminées par l'évaluation de l'investigateur.

La population en ITTm a inclus tous les patients ayant été randomisés, sauf en cas de retrait du consentement avant le début du traitement, et ayant été évalués en fonction du bras de randomisation initial.

Abréviations : RC = rémission complète ; RCp = rémission complète avec récupération plaquettaire incomplète ; IC = intervalle de confiance ; SSE = survie sans événement ; ITTm = intention de traiter modifiée ; n = nombre ; N = nombre ; NE = non estimable ; SG = survie globale ; SSR = survie sans rechute.

- Médiane estimée par la méthode de Kaplan-Meier ; IC basé sur la méthode de Brookmeyer-Crowley avec transformation log-log.
- Estimée à partir de la courbe de Kaplan-Meier. Probabilité (%) calculée via la méthode limite-produit ; IC calculé à partir de la transformation log-log de la probabilité de survie à l'aide d'une approximation normale et de la formule de Greenwood.
- Basé sur selon le modèle à risques proportionnels de Cox *versus* daunorubicine + cytarabine.
- Valeur de p bilatérale estimée à partir du test du log-rank.
- Réponse définie comme RC + RCp.
- Différence de réponse globale ; IC basé sur la méthode de Santner et Snell.
- Sur la base d'un test exact de Fisher.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans événement évaluée par l'investigateur à partir des données issues de l'étude ALFA-0701 (population en ITTm)



Abréviations : C = cytarabine ; D = daunorubicine ; GO = gemtuzumab ozogamicine ; ITTm = intention de traiter modifiée.

Utilisation dans le cadre d'une LAM associée à un profil cytogénétique à risque défavorable

Dans les analyses de sous-groupes de l'ALFA-0701, l'ajout de MYLOTARG à la polychimiothérapie standard n'a pas amélioré la SSE dans le sous-groupe de patients présentant un profil de risque cytogénétique défavorable (RR 1,11 ; IC à 95 % : 0,63 ; 1,95).

Les SSE et SG analysés selon les classifications du risque cytogénétique et du risque cytogénétique/moléculaire sont présentés dans le tableau 9 et le tableau 10 ci-dessous.

Tableau 9. Survie sans événement évaluée par l'investigateur en fonction des classifications du risque de LAM issues de l'étude ALFA-0701 (population en ITTm)

	MYLOTARG + daunorubicine + cytarabine	daunorubicine + cytarabine
Profil cytogénétique (favorable/intermédiaire), N	94	95
Nombre d'événements, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
SSE médiane en mois [IC à 95 %] ^a	22,5 [15,5 – NE]	11,6 [8,3 – 13,7]
Rapport de risque [IC à 95 %] ^b	0,460 [0,313 – 0,676]	
Valeur de <i>p</i> ^c	< 0,0001	
Profil cytogénétique (défavorable), N	27	30
Nombre d'événements, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
SSE médiane en mois [IC à 95 %] ^a	4,5 [1,1 – 7,4]	2,8 [1,6 – 8,7]
Rapport de risque [IC à 95 %] ^b	1,111 [0,633 – 1,949]	
Valeur de <i>p</i> ^c	0,7151	
ELN (favorable/intermédiaire), N	86	91
Nombre d'événements, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
SSE médiane en mois [IC à 95 %] ^a	22,5 [15,5 – NE]	12,2 [8,5 – 14,3]
Rapport de risque [IC à 95 %] ^b	0,485 [0,325 – 0,724]	
Valeur de <i>p</i> ^c	0,0003	
ELN (insuffisant/défavorable), N	37	36
Nombre d'événements, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
SSE médiane en mois [IC à 95 %] ^a	7,4 [3,7 – 14,3]	4,0 [1,7 – 8,6]
Rapport de risque [IC à 95 %] ^b	0,720 [0,430 – 1,205]	
Valeur de <i>p</i> ^c	0,2091	

L'étude ALFA-0701 n'a pas été conçue pour évaluer prospectivement le bénéfice de MYLOTARG dans les sous-groupes ; les analyses sont présentées à des fins descriptives uniquement.

D'après la définition initiale de la SSE : dates de l'événement (échec de l'induction, rechute ou décès) déterminées par l'évaluation de l'investigateur.

La population en ITTm a inclus tous les patients ayant été randomisés, sauf en cas de retrait du consentement avant le début du traitement, et ayant été évalués en fonction du bras de randomisation initial.

LAM = leucémie aiguë myéloïde ; IC = intervalle de confiance ; SSE = survie sans événement ; ELN = *European LeukaemiaNet* ; ITTm = intention de traiter modifiée ; n = nombre ; N = nombre ; NE = non estimable.

- a. Médiane estimée par la méthode de Kaplan-Meier ; IC basé sur la méthode de Brookmeyer-Crowley avec transformation log-log.
- b. Basé sur selon le modèle à risques proportionnels de Cox *versus* daunorubicine + cytarabine.
- c. Valeur de *p* bilatérale estimée à partir du test du log-rank.

Tableau 10. Survie globale en fonction des classifications du risque de LAM à partir des données issues de l'étude ALFA-0701 (population en ITTm)

	MYLOTARG + daunorubicine + cytarabine	daunorubicine + cytarabine
Profil cytogénétique (favorable/intermédiaire), N	94	95
Nombre de décès, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
SG médiane en mois [IC à 95 %] ^a	38,6 [24,4 ; NE]	26,0 [18,9 ; 39,7]
Rapport de risque [IC à 95 %] ^b	0,747 [0,511 ; 1,091]	
Valeur de <i>p</i> ^c	0,1288	
Profil cytogénétique (défavorable), N	27	30
Nombre de décès, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
SG médiane en mois [IC à 95 %] ^a	12,0 [4,2 ; 14,2]	13,5 [9,4 ; 27,3]
Rapport de risque [IC à 95 %] ^b	1,553 [0,878 ; 2,748]	
Valeur de <i>p</i> ^c	0,1267	
ELN (favorable/intermédiaire), N	86	91
Nombre de décès, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
SG médiane en mois [IC à 95 %] ^a	45,6 [25,5 ; NE]	26,9 [19,3 ; 46,5]
Rapport de risque [IC à 95 %] ^b	0,730 [0,489 ; 1,089]	
Valeur de <i>p</i> ^c	0,1216	
ELN (insuffisant/défavorable), N	37	36
Nombre de décès, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
SG médiane en mois [IC à 95 %] ^a	13,2 [7,0 ; 18,5]	13,5 [10,8 ; 19,8]
Rapport de risque [IC à 95 %] ^b	1,124 [0,677 ; 1,867]	
Valeur de <i>p</i> ^c	0,6487	

L'étude ALFA-0701 n'a pas été conçue pour évaluer prospectivement le bénéfice de MYLOTARG dans les sous-groupes ; les analyses sont présentées à des fins descriptives uniquement.

La population en ITTm a inclus tous les patients ayant été randomisés, sauf en cas de retrait du consentement avant le début du traitement, et ayant été évalués en fonction du bras de randomisation initial.

LAM = leucémie aiguë myéloïde ; IC = intervalle de confiance ; ELN = *European LeukaemiaNet* ; ITTm = intention de traiter modifiée ; n = nombre ; N = nombre ; NE = non estimable ; SG = survie globale

a. Médiane estimée par la méthode de Kaplan-Meier ; IC basé sur la méthode de Brookmeyer-Crowley avec transformation log-log.

b. Estimé selon le modèle à risques proportionnels de Cox *versus* daunorubicine + cytarabine.

c. Valeur de *p* bilatérale estimée à partir du test du log-rank.

Population pédiatrique

LAM non traitée antérieurement

L'étude randomisée (COG AAML0531) visant à évaluer une chimiothérapie standard seule ou associée à MYLOTARG chez 1 063 enfants nouvellement diagnostiqués atteints de LAM (93,7 % des patients <18 ans) et des jeunes adultes (6,3% des patients) ; l'âge médian était de 8,9 ans (intervalle : 0 – 29 ans), les patients atteints de LAM *de novo* ont été randomisés pour recevoir soit 5 cycles de chimiothérapie standard seule, soit la même chimiothérapie associée à 2 doses de MYLOTARG (3 mg/m²/dose) administrée une fois au cours du 1^{er} cycle d'induction et une fois au cours du 2^e cycle d'intensification. L'étude a montré que l'ajout de MYLOTARG à la chimiothérapie intensive a permis d'améliorer la SSE (3 ans : 50,6 % *versus* 44,0 % ; RR 0,838 ; IC à 95 % : 0,706 ; 0,995 ; *p* = 0,0431) dans le cadre d'une LAM *de novo* en raison d'un risque de rechute réduit, avec une tendance à l'allongement de la SG dans le bras MYLOTARG qui n'a pas été statistiquement significative (3 ans : 72,4 % *versus* 67,6 % ; RR 0,904 ; IC à 95 % : 0,721 ; 1,133 ; *p* = 0,3799). Cependant, une toxicité accrue (mortalité toxique post-rémission) a également été observée chez les patients présentant une LAM à faible risque et susceptible d'être attribuée à la neutropénie prolongée survenue après la prise

de gemtuzumab ozogamicine pendant le 2^e cycle d'intensification (voir rubriques 4.2 et 4.8). Globalement, 29 (5,5%) patients dans le bras MYLOTARG et 15 (2,8%) patients dans le bras comparateur sont décédés pendant la rémission. De ce fait, la dose optimale de gemtuzumab ozogamicine pour les patients pédiatriques n'a pas été établie (voir rubrique 4.2).

LAM en rechute ou réfractaire

Une revue de la littérature a été effectuée afin d'évaluer MYLOTARG chez des patients pédiatriques atteints de LAM en rechute ou réfractaire, qui incluait 454 patients recevant MYLOTARG en monothérapie (dose unique ou fractionnée) ou en polythérapie, d'après 16 articles publiés et l'étude américaine *Expanded Access* (voir rubrique 4.8). L'effectif médian des études était de 15 patients, avec un intervalle de 5 à 105 patients. L'âge minimum et maximum global variait de 0 à 22,3 ans, l'âge médian global étant de 8,7 ans au moment du traitement.

La plupart des études ont été menées dans un contexte d'usage compassionnel (70,6 %). MYLOTARG a été administré en monothérapie dans 47,1 % des cas, en polythérapie dans 23,5 % des cas et dans les deux contextes dans 29,4 % des études. La dose totale de MYLOTARG a varié de 1,8 mg/m² à 9 mg/m². Lorsque MYLOTARG a été administré en polythérapie, un traitement à base de cytarabine a été utilisé dans 8 des 9 études. Dans 23,5 % des études, la majorité des patients a reçu des doses fractionnées (3 mg/m² au Jour 1, 4 et 7) de MYLOTARG, tandis que dans 35,3 % des études, des doses supérieures à 3 mg/m² ont été administrées. MYLOTARG a été administré comme traitement d'induction dans la plupart des études (82,4 %).

Avec MYLOTARG en monothérapie, le taux de réponse (RC/RCp/RCi ; moyenne pondérée dans l'ensemble des études) a été de 33,3 % avec une dose fractionnée (1 étude) et de 24,3 % avec une dose non fractionnée (9 études). Dans le contexte de la polythérapie, le taux de réponse a été de 49,0 % pour MYLOTARG non fractionné (3 études) et de 38,8 % pour MYLOTARG fractionné (2 études).

Des informations relatives à la sécurité concernant la myélosuppression, les infections, la MVO globale et la MVO après une GCSH, et le décès, qui sont des événements indésirables connus de MYLOTARG (voir rubrique 4.8 et tableau 7), ont été obtenues de publications.

Les limites de cette analyse comprennent la petite taille de l'échantillon de certaines études, l'hétérogénéité des études et le manque de données de contrôle dans ce contexte.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de MYLOTARG sur l'intervalle QT corrigé a été évalué dans le cadre de l'étude B1761031 en monothérapie, chez 50 patients adultes atteints de LAM CD33 positive en rechute ou réfractaire. Aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, la plus grande modification moyenne de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales était de 5,10 ms (IC à 90 % : 2,15, 8,06 ms). Aucun patient n'a présenté une augmentation de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale > à 60 ms et aucun patient n'a présenté un intervalle QTcF > 480 ms. Un (1) événement de fibrillation auriculaire (grade 3) et de tachycardie supraventriculaire (grade 3) est survenu chez le même patient. Aucun effet indésirable de grade 4 ou 5 sur la conduction cardiaque n'a été signalé.

D'après l'analyse concentration-intervalle QTc, la modification médiane attendue de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur à l'inclusion pour l'anticorps hP67.6 total était de 0,842 ms (IC à 95 % : -1,93, 3,51 ms) à une C_{max} plasmatique moyenne. Pour la calichéamicine non conjuguée, la modification médiane attendue de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales était de 0,602 ms (IC à 95 % : -2,17, 2,72 ms) pour une C_{max} plasmatique moyenne après l'administration de MYLOTARG selon le schéma posologique recommandé.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le gemtuzumab ozogamicine est un conjugué anticorps-médicament (CAM) composé d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD33 (hP67.6) qui est lié par covalence à l'agent cytotoxique N-acétyl-

gamma-calichéamicine. La pharmacocinétique (PK) du gemtuzumab ozogamicine est décrite via la mesure des caractéristiques PK de l'anticorps (hP67.6) ainsi que des dérivés de calichéamicine conjugués et non conjugués.

Les données PK cliniques ont été recueillies à la suite de l'administration de MYLOTARG selon un schéma posologique en monothérapie (de 3 mg/m² jusqu'à un flacon de 5 mg aux jours 1, 4 et 7). Les expositions mesurées par la moyenne géométrique de l'ASC₃₃₆ et de la C_{max} après l'administration de doses multiples de calichéamicine conjuguée et d'anticorps hP67.6 total étaient respectivement de 461 500 pg·h/ml et 11 740 pg/ml et de 26 820 ng·h/ml et 585,6 ng/ml. Les données PK de la calichéamicine non conjuguée ne sont pas présentées en raison de problèmes d'instabilité dans le plasma.

Distribution

In vitro, la liaison du N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 97 %. *In vitro*, le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Chez les patients, le volume total de distribution de l'anticorps hP67,6 (somme de V1 [13,0 l] et V2 [6,91 l]) a été estimé à environ 20 l.

Biotransformation

La principale voie métabolique du gemtuzumab ozogamicine devrait être la libération hydrolytique du N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide. Des études *in vitro* ont démontré que le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide est fortement métabolisé, principalement par réduction non enzymatique de la fraction disulfure. L'activité (cytotoxicité) des métabolites résultants devrait être significativement atténuée.

Interactions avec d'autres médicaments

Effet d'autres médicaments sur le gemtuzumab ozogamicine

In vitro, le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide est principalement métabolisé par réduction non enzymatique. Par conséquent, il est peu probable que l'administration concomitante de gemtuzumab ozogamicine avec des inhibiteurs ou des inducteurs du cytochrome P450 (CYP) ou des enzymes métabolisant l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT) altère l'exposition au N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide.

D'après les analyses de pharmacocinétique (PK) de population, il n'est pas prévu que l'association de gemtuzumab ozogamicine avec l'hydroxyurée, la DNR et l'AraC entraîne des modifications cliniquement significatives de la PK du hP67,6 ou de la calichéamicine non conjuguée.

Effet du gemtuzumab ozogamicine sur d'autres médicaments

Effet sur les substrats du CYP

In vitro, le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide et le gemtuzumab ozogamicine présentaient un faible potentiel d'inhibition des activités du CYP1A2, du CYP2A6 (testé uniquement avec le gemtuzumab ozogamicine), du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP2D6. et du CYP3A4/5 à des concentrations cliniquement pertinentes. *In vitro*, le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide et le gemtuzumab ozogamicine présentaient un faible potentiel d'induction des activités du CYP1A2, du CYP2B6 et du CYP3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Effet sur les substrats de l'UGT

In vitro, le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide présentait un faible potentiel d'inhibition des activités de l'UGT1A1, de l'UGT1A4, de l'UGT1A6, de l'UGT1A9 et de l'UGT2B7

à des concentrations cliniquement pertinentes.

Effet sur les substrats du transporteur de médicaments

In vitro, le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide présentait un faible potentiel d'inhibition des activités de la P-gp, de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), de la protéine associée à la multirésistance médicamenteuse (MRP) 2 et de la protéine d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE)1 et de la MATE2K, du transporteur d'anions organiques (OAT)1 et de l'OAT3, du transporteur de cations organiques (OCT)1 et OCT2 et du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Effet sur les agents chimiothérapeutiques co-administrés

D'après les analyses pharmacocinétiques (PK) de population, il n'est pas prévu que l'association de gemtuzumab ozogamicine avec la DNR et l'AraC entraîne des modifications cliniquement significatives de la PK de ces agents.

Élimination

La PK de gemtuzumab ozogamicine a été bien caractérisée par un modèle à 2 compartiments avec des composantes de clairance linéaires et dépendantes du temps. Chez 50 patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire suivant un schéma d'administration de MYLOTARG en monothérapie (de 3 mg/m² jusqu'à un flacon de 5 mg aux jours 1, 4 et 7), la clairance de l'anticorps hP67.6 total était de 0,288 l/h, et la demi-vie d'élimination terminale (t_{1/2}) a été estimée à 96,6 h.

Pharmacocinétique dans des groupes de sujets ou patients spécifiques

Âge, origine ethnique et sexe

D'après une analyse PK de population, il a été démontré que l'âge, l'origine ethnique et le sexe n'affectaient pas de façon significative la distribution du gemtuzumab ozogamicine.

Insuffisance hépatique

Aucune étude PK officielle sur le gemtuzumab ozogamicine n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

D'après une analyse PK de population, la clairance du gemtuzumab ozogamicine (anticorps hP67,6 et calichéamicine non conjuguée) ne devrait pas être affectée par le critère d'insuffisance hépatique légère, tel que défini par le *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* (NCI ODWG). L'analyse a inclus 405 patients dans les catégories suivantes de critère d'insuffisance du NCI ODWG : légère (B1, n = 58 et B2, n = 19), modérée (C, n = 6), et fonction hépatique normale (n = 322) (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Aucune étude PK officielle sur le gemtuzumab ozogamicine n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

D'après une analyse PK de population réalisée auprès de 406 patients, la clairance du gemtuzumab ozogamicine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [Cl_{cr}] 60 – 89 ml/min ; n = 149) ou une insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} 30-59 ml/min ; n = 47), a été similaire à celle observée chez les patients présentant une fonction rénale normale (Cl_{cr} ≥ 90 ml/min ; n = 209). Les propriétés PK du gemtuzumab ozogamicine n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Population pédiatrique

Les résultats de la modélisation de la population ont montré que le comportement PK du gemtuzumab ozogamicine (anticorps hP67,6 et calichéamicine non conjuguée) est similaire entre les patients adultes et les patients pédiatriques atteints de LAM après le schéma posologique de 9 mg/m².

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité en administration répétée

Les principales toxicités sont survenues dans le foie, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes, les paramètres hématologiques (diminution de la masse érythrocytaire et des leucocytes, principalement les lymphocytes), les reins, les yeux et les organes reproducteurs mâles et femelles. Les effets sur le foie, les reins et les organes reproducteurs mâles chez le rat et sur les tissus lymphoïdes chez le singe (environ 18 fois chez le rat et 36 fois chez le singe, l'exposition clinique humaine après la troisième dose humaine de 3 mg/m² sur la base de l'ASC₁₆₈) n'ont pas été réversibles. Au cours de l'étude de 12 semaines, des effets indésirables ont été observés sur les organes reproducteurs femelles et les yeux chez le singe (environ 193 et 322 fois, respectivement, l'exposition clinique humaine après la troisième dose humaine de 3 mg/m² sur la base de l'ASC₁₆₈). La pertinence des résultats irréversibles observés chez les animaux pour l'Homme est incertaine. Aucun effet sur le système nerveux n'a été observé chez les animaux après l'administration de MYLOTARG. Des altérations du système nerveux ont été identifiées chez des rats avec d'autres conjugués anticorps à base de calichéamicine.

Génotoxicité

Le gemtuzumab ozogamicine s'est révélé clastogène. Ceci est cohérent avec l'induction connue d'une rupture de brins d'ADN par la calichéamicine et d'autres antibiotiques antitumoraux de la classe des énediynes. Le N-acétyl-gamma-calichéamicine DMH (la cytotoxine libérée) s'est révélé mutagène et clastogène.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité formelle portant sur le gemtuzumab ozogamicine n'a été réalisée. Au cours d'études de toxicité, des rats ont développé des lésions préneoplasiques (hyperplasie minime à légère des cellules ovales) dans le foie à environ 54 fois l'exposition clinique humaine après la troisième dose humaine de 3 mg/m² sur la base de l'ASC₁₆₈. Aucune lésion préneoplasique ou néoplasique n'a été observée chez les singes jusqu'à environ 115 fois l'exposition clinique humaine après la troisième dose humaine de 3 mg/m² sur la base de l'ASC₁₆₈. La pertinence de ces résultats observés chez les animaux pour l'Homme est incertaine.

Toxicité sur la reproduction

Au cours d'une étude de fertilité menée chez le rat femelle, un nombre légèrement inférieur de corps jaunes et une augmentation de l'embryolétalité ont été observés en présence d'une toxicité maternelle (environ 9,7 fois l'exposition clinique humaine après la troisième dose humaine de 3 mg/m² sur la base de l'ASC₁₆₈). Au cours de l'étude de 12 semaines, des effets sur l'appareil reproducteur de singes femelles ont été observés (atrophie des ovaires, de l'oviducte, de l'utérus et du col de l'utérus, à environ 193 fois l'exposition clinique humaine après la troisième dose de 3 mg/m²).

Au cours d'une étude de fertilité masculine, les effets sur la reproduction masculine ont inclus une baisse du nombre de spermatogonies et de spermatozoïdes, une baisse du nombre de spermatozoïdes testiculaires et de la quantité de sperme épидидymaire, une vacuolisation du noyau dans les spermatozoïdes et/ou l'apparition de cellules géantes. Des résultats supplémentaires ont inclus des effets sur les testicules, les épидидymes et les glandes mammaires ainsi que sur la fertilité. Lors d'un nouvel accouplement des rats mâles après une période sans traitement de 9 semaines, les effets sur le sperme et la fertilité ont été plus graves, mais une récupération partielle des taux de spermatogonies et de

spermatocytes a pu être observée dans les testicules. Les effets sur les organes reproducteurs des rats mâles ont été partiellement réversibles ou non réversibles (voir rubrique 4.6). Des effets reproducteurs mâles (testicules, épидидymes, vésicules séminales) chez le singe ont été observés à environ 66 fois l'exposition clinique humaine après la troisième dose de 3 mg/m².

Au cours d'une étude de toxicité embryo-fœtale, une diminution du poids corporel du fœtus, une incidence plus élevée de côtes ondulées chez le fœtus et une incidence plus faible d'ossification du squelette fœtal ont été observées. L'augmentation de l'embryolétalité ainsi que les anomalies morphologiques fœtales ont inclus des malformations digitales, l'absence de la crosse aortique, des anomalies au niveau des os longs des membres antérieurs, une déformation des omoplates, l'absence de centre vertébral et des sternèbres soudées. Une augmentation de l'embryolétalité a également été observée en présence d'une toxicité maternelle. La dose la plus faible avec effets embryo-fœtaux est corrélée à 9,7 fois l'exposition clinique humaine après la troisième dose humaine de 3 mg/m², sur la base de l'ASC₁₆₈ (voir rubrique 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dextran 40
Saccharose
Chlorure de sodium
Phosphate monosodique monohydraté
Phosphate disodique anhydre

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

5 ans

Solution reconstituée et diluée

Conserver les solutions de MYLOTARG reconstituées et diluées à l'abri de la lumière. Les solutions doivent être utilisées immédiatement. Ne pas congeler la solution reconstituée ou diluée.

Si le produit ne peut pas être utilisé immédiatement :

- Après reconstitution, le flacon d'origine peut être conservé jusqu'à 16 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou jusqu'à 3 heures à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C).
- La solution diluée peut être conservée jusqu'à 18 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et jusqu'à 6 heures à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C). La durée autorisée à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) comprend le temps requis pour la préparation de la solution diluée, l'équilibrage, si nécessaire, et l'administration au patient. La durée maximale entre la préparation de la solution diluée et son administration ne doit pas dépasser 24 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I, de couleur ambre, muni d'un bouchon en caoutchouc butyle et d'une bague de sertissage avec capsule Flipp-off contenant 5 mg de gemtuzumab ozogamicine.

Chaque boîte contient 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Utiliser une technique aseptique appropriée lors des procédures de reconstitution et de dilution. MYLOTARG est sensible à la lumière et doit être protégé des rayons ultraviolets au cours de la reconstitution, de la dilution et de l'administration du traitement.

Reconstitution

- Calculer la dose (en mg) de MYLOTARG nécessaire.
- Avant de procéder à la reconstitution, patienter environ 5 minutes pour permettre au flacon d'atteindre la température ambiante (ne dépassant pas 30 °C). Reconstituer chaque flacon de 5 mg à l'aide de 5 ml d'eau pour préparations injectables, afin d'obtenir une solution à usage unique de 1 mg/ml de gemtuzumab ozogamicine.
- Remuer doucement le flacon pour faciliter la dissolution. Ne pas secouer.
- Inspecter visuellement la solution reconstituée en vue de détecter toute particule ou coloration anormale. La solution reconstituée peut contenir de petites particules blanches à blanc cassé, opaques à translucides et amorphes à d'aspect fibreux.
- MYLOTARG ne contient aucun conservateur bactériostatique.
- Si la solution reconstituée ne peut pas être utilisée immédiatement, elle doit être conservée dans le flacon d'origine, pendant 16 heures maximum, au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), ou pendant 3 heures maximum à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C). À conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.

Dilution

- Calculer le volume requis de solution reconstituée nécessaire pour obtenir le dosage approprié, en fonction de la surface corporelle du patient. Prélever cette quantité du flacon à l'aide d'une seringue. Les flacons de MYLOTARG contiennent 5 mg de médicament, sans surremplissage. Une fois reconstituée à la concentration de 1 mg/ml comme indiqué, la quantité extractible du flacon est de 4,5 mg (4,5 ml). À conserver à l'abri de la lumière. Toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée.
- Les doses doivent être mélangées en vue d'obtenir une concentration comprise entre 0,075 mg/ml et 0,234 mg/ml, conformément aux instructions suivantes :
 - Les doses inférieures à 3,9 mg doivent être préparées en vue de l'administration à l'aide d'une seringue. Ajouter la solution reconstituée de MYLOTARG dans une seringue avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), jusqu'à l'obtention d'une concentration finale comprise entre 0,075 mg/ml et 0,234 mg/ml. À conserver à l'abri de la lumière.
 - Les doses supérieures ou égales à 3,9 mg doivent être diluées dans une seringue ou une poche à perfusion dans un volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), en vue d'obtenir une concentration finale comprise entre 0,075 mg/ml et 0,234 mg/ml. À conserver à l'abri de la lumière.
- Retourner doucement le récipient pour perfusion afin de mélanger la solution diluée. Ne pas secouer.

- Suite à la dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), la solution de MYLOTARG doit être perfusée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la solution diluée peut être conservée jusqu'à 18 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et jusqu'à 6 heures à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C). La durée autorisée à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) comprend le temps requis pour la préparation de la solution diluée, l'équilibrage, si nécessaire, et l'administration au patient. La durée maximale entre la préparation de la solution diluée et son administration ne doit pas dépasser 24 heures. À conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.
- Il est recommandé d'utiliser un récipient pour perfusion constitué de polychlorure de vinyle (PVC) avec DEHP, d'éthylène-acétate de vinyle (EVA) ou de polyoléfine (polypropylène et/ou polyéthylène).

Administration

- Il est nécessaire de procéder à une filtration de la solution diluée. Un filtre à base de polyéthersulfone (PES) en ligne, à faible liaison aux protéines de 0,2 micron, doit être utilisé pour la perfusion de MYLOTARG.
- L'administration des doses par seringue doit être effectuée via des lignes de perfusion de petit diamètre (micrométrique) avec un filtre à base de polyéthersulfone (PES) en ligne, à faible liaison aux protéines de 0,2 micron.
- Pendant la perfusion, la poche à perfusion ou les seringues doivent être conservées à l'abri de la lumière à l'aide d'une couverture occultante (bloquant les rayons ultraviolets). Il n'est pas nécessaire de conserver la tubulure de perfusion à l'abri de la lumière.
- Perfuser la solution diluée pendant 2 heures. La perfusion doit être terminée avant la fin de la durée de conservation autorisée de 6 heures de la solution diluée à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C).
- L'utilisation de tubulures de perfusion constituées de PVC (avec ou sans DEHP), de polyuréthane ou de polyéthylène est recommandée.

Ne pas mélanger ou administrer MYLOTARG en perfusion avec d'autres médicaments.

Voir également rubrique 6.3 pour les informations relatives à la dilution, la conservation et la perfusion.

Élimination

Les procédures d'élimination des déchets toxiques prescrites pour les médicaments anticancéreux doivent être utilisées.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1277/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 avril 2018

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA/DES SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MYLOTARG 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
gemtuzumab ozogamicine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 5 mg de gemtuzumab ozogamicine.
Après reconstitution, chaque flacon contient 1 mg/ml de gemtuzumab ozogamicine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Dextran 40, saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique anhydre.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1277/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

MYLOTARG 5 mg poudre pour solution à diluer
gentuzumab ozogamicine
Pour perfusion IV après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 mg

6. AUTRE

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

MYLOTARG 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion gemtuzumab ozogamicine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que MYLOTARG et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir MYLOTARG
3. Comment MYLOTARG sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver MYLOTARG
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que MYLOTARG et dans quels cas est-il utilisé

MYLOTARG contient la substance active gemtuzumab ozogamicine, un médicament anticancéreux, constitué d'un anticorps monoclonal lié à une substance destinée à tuer les cellules cancéreuses. Cette substance est délivrée aux cellules cancéreuses par l'anticorps monoclonal. Un anticorps monoclonal est une protéine qui reconnaît certaines cellules cancéreuses.

MYLOTARG est utilisé pour traiter un certain type de cancer du sang appelé « leucémie aiguë myéloïde » (LAM) au cours duquel la moelle osseuse produit des globules blancs anormaux. MYLOTARG est destiné au traitement de la LAM chez les patients âgés de 15 ans et plus n'ayant pas essayé d'autres traitements. MYLOTARG ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un type de cancer appelé « leucémie aiguë promyélocytaire » (LAP).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir MYLOTARG

Vous ne devez jamais recevoir MYLOTARG si vous :

- êtes allergique au gemtuzumab ozogamicine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Lors de la première administration de ce médicament et tout au long du traitement, prévenez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous :

- **avez ou avez eu des problèmes de foie** : MYLOTARG peut provoquer, pendant ou après le traitement, une maladie potentiellement mortelle appelée maladie veino-occlusive hépatique, au cours de laquelle les vaisseaux sanguins du foie sont endommagés et obstrués par des caillots sanguins, pouvant entraîner une rétention de liquide, une prise de poids rapide, une augmentation de la taille du foie (pouvant être douloureuse) et une ascite (accumulation excessive de liquide dans la cavité abdominale).
- **réaction allergique** : produisez un sifflement aigu lorsque vous respirez (respiration sifflante), avez des difficultés pour respirer, présentez un essoufflement ou une toux avec ou sans expectorations, urticaire, démangeaisons, gonflement, ou sensation de fièvre ou de frissons (signes d'une réaction liée à la perfusion) pendant ou juste après la perfusion de MYLOTARG.

- **infection** : avez ou pensez avoir une infection, des frissons ou des tremblements, une sensation de chaleur, ou de la fièvre. Certaines infections peuvent être graves et potentiellement mortelles.
- **saignement** : présentez des saignements inhabituels, saignez des gencives, avez tendance à avoir des bleus facilement ou saignez du nez régulièrement.
- **anémie** : souffrez de maux de tête, de fatigue, de sensations vertigineuses ou de pâleur.
- **réaction liée à la perfusion** : présentez, pendant ou juste après la perfusion de MYLOTARG, des symptômes tels que sensations vertigineuses, diminution de la production d'urine, confusion, vomissements, nausées, gonflement, essoufflement ou troubles du rythme cardiaque (il peut s'agir d'une complication potentiellement mortelle appelée « syndrome de lyse tumorale »).

Enfants et adolescents

MYLOTARG ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 15 ans en raison des données limitées disponibles pour cette population.

Autres médicaments et MYLOTARG

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir ce médicament.

Vous devez éviter de débiter une grossesse ou de concevoir un enfant en raison des potentiels effets indésirables que cela pourrait avoir sur l'enfant. Les femmes doivent utiliser 2 méthodes de contraception efficaces durant le traitement et pendant encore 7 mois au moins après la dernière administration du traitement. Les hommes doivent utiliser 2 méthodes de contraception efficaces durant le traitement et pendant encore 4 mois au moins après la dernière administration du traitement. Contactez immédiatement votre médecin si vous ou votre partenaire débutez une grossesse pendant la prise de ce médicament.

Avant le traitement, renseignez-vous au sujet de la préservation de la fertilité.

Si vous avez besoin de recevoir le traitement par MYLOTARG, vous devez interrompre l'allaitement au cours du traitement et pendant encore 1 mois au moins après l'arrêt du traitement. Adressez-vous à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous présentez une fatigue, des étourdissements ou des maux de tête inhabituels (ce sont des effets indésirables très fréquents de MYLOTARG), vous ne devez ni conduire de véhicules ni utiliser de machines.

MYLOTARG contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment MYLOTARG sera-t-il administré

- Un médecin ou un(e) infirmier/ère vous administrera MYLOTARG au moyen d'un « goutte-à-goutte » dans votre veine (perfusion intraveineuse) progressivement sur 2 heures.
- Votre médecin déterminera la dose appropriée.
- Si vous présentez certains effets indésirables, votre médecin ou infirmier/ère pourra modifier votre dose, interrompre ou arrêter définitivement le traitement par MYLOTARG.
- Votre médecin pourra réduire votre dose en fonction de votre réponse au traitement.

- Pendant le traitement, votre médecin effectuera des analyses de sang afin de contrôler l'apparition d'effets indésirables et votre réponse au traitement.
- Avant de recevoir MYLOTARG, des médicaments vous seront administrés dans le but d'atténuer les symptômes tels que fièvre et frissons, connus comme étant des réactions liées à la perfusion, pendant ou juste après la perfusion de MYLOTARG.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves et peuvent apparaître pendant ou après le traitement par MYLOTARG. Contactez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables suivants (voir également rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir MYLOTARG ? ») :

- **Problèmes de foie**
Avertissez immédiatement votre médecin si vous constatez une prise de poids rapide, une douleur dans le côté supérieur droit de votre abdomen, une accumulation de liquide provoquant un gonflement abdominal. Votre médecin pourra vous prescrire des analyses de sang et pourra détecter des anomalies au niveau des tests de la fonction hépatique, qui pourraient être les signes d'une maladie potentiellement mortelle appelée « maladie veino-occlusive hépatique ».
- **Saignements (signes d'un faible nombre de cellules sanguines appelées « plaquettes »)**
Avertissez immédiatement votre médecin si vous avez une tendance à faire des hématomes (« bleus ») ou saignez du nez régulièrement, ou si vous présentez des selles noires d'aspect goudronneux, une toux sanglante, des expectorations sanglantes, des vertiges, des évanouissements ou une confusion.
- **Infections (signes d'un faible nombre de globules blancs appelés « neutrophiles »)**
Certaines infections peuvent être graves et être dues à des virus, à des bactéries, ou à d'autres causes pouvant être potentiellement mortelles.
- **Complication appelée « syndrome de lyse tumorale »**
Avertissez immédiatement votre médecin si vous présentez des sensations vertigineuses, une diminution de la quantité d'urine éliminée, une confusion, des vomissements, des nausées, un gonflement, un essoufflement ou des troubles du rythme cardiaque.
- **Réactions liées à la perfusion**
Les médicaments de ce type (anticorps monoclonaux) peuvent provoquer des réactions liées à la perfusion telles que éruption cutanée, essoufflement, difficultés pour respirer, oppression dans la poitrine, frissons ou fièvre, douleurs au niveau du dos.

Les effets indésirables inclus :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Infections (y compris infections graves)
- Nombre réduit de plaquettes sanguines (cellules favorisant la coagulation du sang)
- Nombre réduit de globules blancs, pouvant entraîner une faiblesse généralisée et une tendance au développement d'infections
- Nombre réduit de globules rouges (anémie), pouvant entraîner une fatigue et un essoufflement
- Taux élevé de sucre dans le sang

- Appétit diminué
- Maux de tête
- Rythme cardiaque rapide
- Saignements
- Tension artérielle basse (hypotension)
- Hypertension
- Essoufflement
- Vomissements
- Diarrhée
- Douleurs abdominales
- Nausées (envie de vomir).
- Inflammation de la bouche
- Constipation
- Anomalies des tests de la fonction hépatique (pouvant être des indicateurs de lésion au niveau du foie)
- Éruption cutanée
- Fièvre
- Œdème (excès de liquide dans les tissus corporels, provoquant un gonflement des mains et des pieds)
- Fatigue
- Frissons
- Modifications des taux de différentes enzymes dans le sang (pouvant ressortir de vos analyses de sang)
- Temps de coagulation prolongé (pouvant entraîner des saignements prolongés)
- Taux élevé d'acide urique dans le sang

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Signes d'une réaction liée à la perfusion, tels que éruption cutanée, essoufflement, difficultés pour respirer, oppression dans la poitrine, frissons ou fièvre, douleurs au niveau du dos pendant ou après la perfusion de MYLOTARG.
- Signes d'augmentation du volume du foie (hépatomégalie), tel qu'un ventre volumineux
- Fonction hépatique anormale
- Accumulation d'une quantité excessive de liquide dans l'abdomen/l'estomac
- Indigestion
- Inflammation de l'œsophage (tube de déglutition)
- Maladie veino occlusive hépatique (VOD), qui inclut des signes d'augmentation du volume du foie, une douleur au côté supérieur droit du ventre, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, une accumulation de liquide dans l'abdomen, une prise de poids, des tests hépatiques sanguins anormaux.
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux provoqué par des problèmes de foie ou de sang (ictère).
- Rougeur de la peau
- Démangeaisons
- Défaillance d'un organe

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Insuffisance hépatique
- Syndrome de Budd-Chiari, qui inclut une douleur dans le côté supérieur droit du ventre, un foie anormalement volumineux et/ou une accumulation de liquide dans le ventre accompagnée de caillots de sang dans le foie. Les symptômes peuvent également inclure un malaise (nausées) et/ou des vomissements.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Pneumonie interstitielle (inflammation des poumons entraînant de la toux et des difficultés respiratoires).

- Inflammation de l'intestin en association avec un faible nombre de globules blancs.
- Inflammation de la vessie entraînant des saignements de la vessie.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver MYLOTARG

MYLOTARG sera conservé par les professionnels de santé à l'hôpital ou à la clinique.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon non ouvert : à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée et diluée : conserver les solutions de MYLOTARG reconstituées et diluées à l'abri de la lumière. Les solutions doivent être utilisées immédiatement. Ne pas congeler la solution reconstituée ou diluée.

En cas d'utilisation non immédiate :

- Après reconstitution, le flacon d'origine peut être conservé jusqu'à 16 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou jusqu'à 3 heures à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C).
- La solution diluée peut être conservée jusqu'à 18 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et jusqu'à 6 heures à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C). La durée autorisée à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) comprend le temps requis pour la préparation de la solution diluée, l'équilibrage, si nécessaire, et l'administration. La durée maximale entre la préparation de la solution diluée et son administration ne doit pas dépasser 24 heures.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez la présence de particules ou une coloration anormale avant l'administration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient MYLOTARG

- La substance active est le gemtuzumab ozogamicine.
- Un flacon contient 5 mg de gemtuzumab ozogamicine.
- Après reconstitution, chaque ml de solution concentrée contient 1 mg/ml de gemtuzumab ozogamicine.
- Les autres composants sont : dextran 40, saccharose, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique anhydre. Voir rubrique 2, « MYLOTARG contient du sodium ».

Comment se présente MYLOTARG et contenu de l'emballage extérieur

MYLOTARG est une poudre pour solution à diluer pour perfusion. Il se présente sous forme de poudre de couleur blanche à blanc cassé, libre ou sous forme agglomérée.

Chaque boîte contient 1 flacon en verre de couleur ambre, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'une bague de sertissage avec capsule « flip-off ».

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930, Zaventem
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu> Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Utiliser une technique aseptique appropriée lors des procédures de reconstitution et de dilution. MYLOTARG est sensible à la lumière et doit être protégé des rayons ultraviolets au cours de la reconstitution, de la dilution et de l'administration du traitement.

Reconstitution

- Calculer la dose (en mg) de MYLOTARG nécessaire.
- Avant de procéder à la reconstitution, patienter environ 5 minutes pour permettre aux flacons d'atteindre la température ambiante (ne dépassant pas 30 °C). Reconstituer chaque flacon de 5

mg à l'aide de 5 ml d'eau pour préparations injectables, afin d'obtenir une solution à usage unique de 1 mg/ml de gemtuzumab ozogamicine.

- Remuer doucement le flacon pour faciliter la dissolution. Ne pas secouer.
- Inspecter visuellement la solution reconstituée en vue de détecter toute particule ou coloration anormale. La solution reconstituée peut contenir de petites particules blanches à blanc cassé, opaques à translucides et amorphes à d'aspect fibreux.
- MYLOTARG ne contient aucun conservateur bactériostatique. Si la solution reconstituée ne peut pas être utilisée immédiatement, elle doit être conservée dans le flacon d'origine, pendant 16 heures maximum, au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), ou pendant 3 heures maximum à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C). À conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.

Dilution

- Calculer le volume requis de solution reconstituée nécessaire pour obtenir le dosage approprié, en fonction de la surface corporelle du patient. Prélever cette quantité du/des flacon(s) à l'aide d'une seringue. Les flacons de MYLOTARG contiennent 5 mg de médicament, sans surremplissage. Une fois reconstituée à la concentration de 1 mg/ml comme indiqué, la quantité extractible du flacon est de 4,5 mg (4,5 ml). À conserver à l'abri de la lumière. Toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée.
- Les doses doivent être mélangées en vue d'obtenir une concentration comprise entre 0,075 mg/ml et 0,234 mg/ml, conformément aux instructions suivantes :
 - Les doses inférieures à 3,9 mg doivent être préparées en vue de l'administration à l'aide d'une seringue. Ajouter la solution reconstituée de MYLOTARG dans une seringue avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), jusqu'à l'obtention d'une concentration finale comprise entre 0,075 mg/ml et 0,234 mg/ml. À conserver à l'abri de la lumière.
 - Les doses supérieures ou égales à 3,9 mg doivent être diluées dans une seringue ou une poche à perfusion dans un volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), en vue d'obtenir une concentration finale comprise entre 0,075 mg/ml et 0,234 mg/ml. À conserver à l'abri de la lumière.
- Retourner doucement le récipient pour perfusion afin de mélanger la solution diluée. Ne pas secouer.
- Après à la dilution avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), la solution de MYLOTARG doit être perfusée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la solution diluée peut être conservée jusqu'à 18 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et jusqu'à 6 heures à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C). La durée autorisée à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) comprend le temps requis pour la préparation de la solution diluée, l'équilibrage, si nécessaire, et l'administration au patient. La durée maximale entre la préparation de la solution diluée et son administration ne doit pas dépasser 24 heures. À conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.
- Il est recommandé d'utiliser un récipient pour perfusion constitué de polychlorure de vinyle (PVC) avec DEHP, d'éthylène-acétate de vinyle (EVA) ou de polyoléfine (polypropylène et/ou polyéthylène).

Administration

- Il est nécessaire de procéder à une filtration de la solution diluée. Un filtre en ligne à base de polyéthersulfone (PES), à faible liaison aux protéines de 0,2 micron, doit être utilisé pour la perfusion de MYLOTARG.
- L'administration des doses par seringue doit être effectuée via des lignes de perfusion de petit diamètre (micrométrique) avec un filtre à base de polyéthersulfone (PES) en ligne, à faible liaison aux protéines de 0,2 micron.
- Pendant la perfusion, la poche à perfusion ou les seringues doivent être conservées à l'abri de la lumière à l'aide d'une couverture occultante (bloquant les rayons ultraviolets). Il n'est pas nécessaire de conserver la tubulure de perfusion à l'abri de la lumière.

- Perfuser la solution diluée pendant 2 heures. La perfusion doit être terminée avant la fin de la durée de conservation autorisée de 6 heures de la solution diluée à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C).
- L'utilisation de tubulures de perfusion constituées de PVC (avec ou sans DEHP), de polyuréthane ou de polyéthylène est recommandée.

Ne pas mélanger ou administrer MYLOTARG en perfusion avec d'autres médicaments.

Élimination

- Les procédures d'élimination des déchets toxiques prescrites pour les médicaments anticancéreux doivent être utilisées.