

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **MYLOTARG<sup>MD</sup>**

Gemtuzumab ozogamicine pour injection

Poudre lyophilisée pour solution à perfusion intraveineuse seulement  
Fiole à usage unique de 4,5 mg

Antinéoplasique

Code ATC : L01XC05 Gemtuzumab ozogamicine

Pfizer Canada SRI  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :  
28 novembre 2019

Date de révision :  
2 février 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 262317

M.D. de Wyeth LLC  
Pfizer Canada SRI, licencié

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-02
---------------------------------	---------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	9
4.4 Administration .....	10
4.5 Dose omise.....	11
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>11</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ....</b>	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>11</b>
7.1 Populations particulières .....	15
7.1.1 Femmes enceintes .....	15
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	15
7.1.3 Enfants .....	16
7.1.4 Personnes âgées .....	16
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>16</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	17

8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	24
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	24
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	25
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>26</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	26
9.4	Interactions médicament-médicament .....	26
9.5	Interactions médicament-aliment .....	27
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	27
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	27
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>27</b>
10.1	Mode d'action.....	27
10.2	Pharmacodynamie .....	28
10.3	Pharmacocinétique.....	28
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>31</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>31</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>32</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>32</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>33</b>
14.1	Études cliniques, par indication .....	33
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>37</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>37</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>41</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

Mylotarg (gemtuzumab ozogamicine pour injection) est indiqué :

- en association avec la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC) pour le traitement des patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) de novo et exprimant le CD33, qui n'ont jamais fait l'objet d'un traitement. Mylotarg n'est pas indiqué pour le traitement de la leucémie promyélocytaire aiguë.

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de Mylotarg en association avec une chimiothérapie n'ont pas été établies chez les enfants atteints d'une LMA de diagnostic récent. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (*voir 7.1.3 Enfants*).

#### 1.2 Personnes âgées

L'emploi de Mylotarg en association avec la daunorubicine et la cytarabine chez les adultes atteints d'une LMA de novo récemment diagnostiquée est appuyé par un essai comparatif à répartition aléatoire mené auprès de 50 patients âgés de 65 ans ou plus. En matière d'innocuité et d'efficacité, aucune différence globale n'a été observée au cours de cet essai entre ces sujets et des sujets plus jeunes (*voir 7.1.4 Personnes âgées*).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Mylotarg (gemtuzumab ozogamicine pour injection) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, *voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- Des cas d'hépatotoxicité, y compris de maladie veino-occlusive/syndrome d'obstruction sinusoidale pouvant être sévère, mettre la vie en danger ou causer la mort, ont été observés chez des patients traités par Mylotarg (gemtuzumab ozogamicine). Surveiller fréquemment l'apparition de signes et de symptômes de maladie veino-occlusive après un traitement par Mylotarg (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Hépatotoxicité, y compris maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale*)
- Des cas de dépression médullaire et de cytopénie suivies de complications, incluant des infections, des saignements et des manifestations hémorragiques pouvant être sévères, mettre la vie en danger ou causer la mort, ont été observés chez des patients traités par Mylotarg (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique, Dépression médullaire/cytopénie*)
- Des cas de syndrome de lyse tumorale pouvant être sévères, mettre la vie en danger ou causer la

mort ont été observés chez des patients traités par Mylotarg (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Syndrome de lyse tumorale*)

- Réactions liées à la perfusion (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Réactions liées à la perfusion*)

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Mylotarg (gemtuzumab ozogamicine pour injection) doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments antinéoplasiques et dans un centre où tous les appareils de réanimation sont immédiatement accessibles.
- Mylotarg ne doit être utilisé que chez des patients admissibles à une chimiothérapie d'induction intensive.
- On recommande une prémédication par un corticostéroïde, un antihistaminique et de l'acétaminophène 1 heure avant l'administration de Mylotarg afin d'atténuer les symptômes liés à la perfusion (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).
- Des mesures appropriées doivent être prises pour prévenir l'apparition d'une hyperuricémie liée à la lyse tumorale, telles que l'hydratation et l'administration d'un antihyperuricémique ou d'autres agents pour le traitement de l'hyperuricémie (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).
- Chez les patients présentant une hyperleucocytose ( $> 30\,000$  leucocytes/mm<sup>3</sup>), un traitement cytoréducteur est recommandé avant l'administration de Mylotarg (*voir tableau 2*).
- Mylotarg doit être reconstitué et dilué avant l'administration. Pour obtenir les directives de reconstitution et de dilution du médicament avant son administration, *voir 4.3 Reconstitution*.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Un traitement d'association incluant Mylotarg pour des adultes atteints d'une LMA de novo exprimant le CD33 et récemment diagnostiquée comprend 1 cycle d'induction et 2 cycles de consolidation.

#### *Traitement d'induction*

La posologie recommandée de Mylotarg est de 3 mg/m<sup>2</sup>/dose (jusqu'à un maximum de 4,5 mg, soit le contenu d'une fiole) perfusés pendant 2 heures aux jours 1, 4 et 7, en association avec la daunorubicine (DNR), à raison de 60 mg/m<sup>2</sup>/jour perfusés pendant 30 minutes du jour 1 au jour 3, et la cytarabine (AraC), à raison de 200 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion continue du jour 1 au jour 7.

Chez les patients ayant besoin d'un deuxième cycle d'induction, NE PAS administrer Mylotarg durant ce cycle. Seules la DNR et l'AraC doivent être administrées au cours du deuxième cycle d'induction, selon les schémas posologiques recommandés suivants : DNR à 35 mg/m<sup>2</sup>/jour aux jours 1 et 2 et AraC à 1 g/m<sup>2</sup> toutes les 12 heures du jour 1 au jour 3.

### Traitement de consolidation

Pour les patients qui, à la suite du traitement d'induction, obtiennent une rémission complète (RC), définie par un taux de blastes sans corps d'Auer inférieur à 5 % dans la moelle osseuse, l'absence de blastes leucémiques dans le sang périphérique, la récupération complète des éléments du sang périphérique (nombre absolu de neutrophiles [NAN] supérieur à  $1,0 \times 10^9$  cellules/L et numération plaquettaire supérieure à  $100 \times 10^9/L$ ), l'indépendance transfusionnelle et la résolution de toute maladie extramédullaire, on recommande jusqu'à 2 cycles de consolidation par l'administration intraveineuse de daunorubicine (60 mg/m<sup>2</sup> pendant 1 jour [premier cycle] ou 2 jours [deuxième cycle]) en association avec la cytarabine par voie intraveineuse (1000 mg/m<sup>2</sup> par période de 12 heures, perfusés pendant 2 heures du jour 1 au jour 4) et Mylotarg par voie intraveineuse (3 mg/m<sup>2</sup>/dose, jusqu'à la dose maximale de 4,5 mg contenue dans une fiole, perfusés pendant 2 heures au jour 1). Le tableau 1 montre les schémas posologiques de Mylotarg administré en association avec une chimiothérapie.

**Tableau 1 – Schémas posologiques de Mylotarg administré en association avec une chimiothérapie**

Cycle de traitement	Mylotarg	Daunorubicine	Cytarabine
Traitement d'induction <sup>a,c</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (jusqu'à un maximum de 4,5 mg, soit le contenu d'une fiole) aux jours 1, 4 et 7	60 mg/m <sup>2</sup> /jour du jour 1 au jour 3	200 mg/m <sup>2</sup> /jour du jour 1 au jour 7
Deuxième traitement d'induction (si nécessaire)	NE PAS administrer Mylotarg pendant le deuxième cycle d'induction	35 mg/m <sup>2</sup> /jour aux jours 1 et 2	1 g/m <sup>2</sup> /toutes les 12 heures du jour 1 au jour 3
Traitement de consolidation 1 <sup>a,b,c</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (jusqu'à un maximum de 4,5 mg, soit le contenu d'une fiole) au jour 1	60 mg/m <sup>2</sup> /jour au jour 1	1 g/m <sup>2</sup> toutes les 12 heures du jour 1 au jour 4
Traitement de consolidation 2 <sup>a,b,c</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (jusqu'à un maximum de 4,5 mg, soit le contenu d'une fiole) au jour 1	60 mg/m <sup>2</sup> /jour aux jours 1 et 2	1 g/m <sup>2</sup> toutes les 12 heures du jour 1 au jour 4

a) Voir les tableaux 2 et 3 pour des renseignements sur les ajustements posologiques.

b) Pour les patients ayant obtenu une rémission complète à la suite du traitement d'induction.

c) Voir le tableau 3 pour des renseignements sur les ajustements posologiques.

## Ajustements posologiques

### **Insuffisance hépatique**

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de Mylotarg en présence d'une insuffisance hépatique définie par un taux de bilirubine totale  $\leq 2$  fois la limite supérieure de la normale (LSN) et un taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou d'alanine aminotransférase (ALAT)  $\leq 2,5$  fois la LSN. Retarder le traitement par Mylotarg jusqu'au retour d'un taux de bilirubine totale  $\leq 2$  fois la LSN et de taux d'ASAT et d'ALAT  $\leq 2,5$  fois la LSN avant l'administration de chaque dose. Mylotarg n'a pas été étudié en présence d'une insuffisance hépatique définie par un taux de bilirubine totale  $> 2$  fois la LSN ou un taux d'ASAT ou d'ALAT  $> 2,5$  fois la LSN (*voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables liés au médicament et 10.3 Pharmacocinétique*).

### **Insuffisance rénale**

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de Mylotarg en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Mylotarg n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (*voir 10.3 Pharmacocinétique*).

### *Ajustement du schéma posologique en présence d'hyperleucocytose*

Chez les patients atteints de LMA avec hyperleucocytose ( $> 30\,000$  leucocytes/mm<sup>3</sup>), on recommande de réduire le nombre de globules blancs périphériques au moyen d'un traitement cytoréducteur, soit par leucaphérèse, soit par l'administration d'hydroxyurée par voie orale ou de cytarabine avec ou sans hydroxyurée, 48 heures avant l'administration de Mylotarg (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités*).

Si on utilise la cytarabine, avec ou sans hydroxyurée, pour la déleucocytation chez des patients atteints d'une LMA de novo non préalablement traitée et accompagnée d'hyperleucocytose, le schéma posologique du traitement d'association avec Mylotarg doit être ajusté de la façon suivante (tableau 2) :

**Tableau 2 – Ajustement du schéma posologique pour le traitement de l'hyperleucocytose par la cytarabine**

<b>Cycle de traitement</b>	<b>Mylotarg</b>	<b>Daunorubicine</b>	<b>Cytarabine</b>	<b>Hydroxyurée</b>
Traitement d'induction <sup>a</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (jusqu'à un maximum de 4,5 mg, soit le contenu d'une fiole) aux jours 3, 6 et 9	60 mg/m <sup>2</sup> /jour du jour 3 au jour 5	200 mg/m <sup>2</sup> /jour du jour 1 au jour 7	Au jour 1 (conformément aux pratiques médicales standard)

a) Voir le tableau 3 pour des renseignements additionnels sur les ajustements posologiques.

### Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables liés au médicament

Surveiller fréquemment la numération globulaire jusqu'à la résolution des cytopénies. Surveiller la numération globulaire et les paramètres biochimiques au moins 3 fois par semaine jusqu'à la disparition des effets toxiques du traitement. Il est recommandé de modifier la posologie de Mylotarg en fonction de l'innocuité et de la tolérabilité du traitement chez chaque patient (**voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La prise en charge de certains effets indésirables liés au médicament peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive du traitement par Mylotarg (**voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

Le tableau 3 indique les directives relatives à la modification de la posologie en cas d'effet toxique hématologique ou non hématologique.

**Tableau 3 – Modification de la posologie en cas d'effet toxique hématologique ou non hématologique**

<b>Effet toxique hématologique ou non hématologique</b>	<b>Mesure recommandée</b>
Thrombopénie persistante	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si le nombre de plaquettes n'est pas revenu à <math>\geq 100\,000</math> cellules/mm<sup>3</sup> dans les 14 jours suivant la date prévue de l'instauration du traitement de consolidation (14 jours après le retour à la normale des paramètres hématologiques à la suite du cycle précédent), arrêter le traitement par Mylotarg (ne pas administrer Mylotarg pendant les cycles de consolidation).</li></ul>
Neutropénie persistante	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si le nombre de neutrophiles n'est pas revenu à <math>&gt; 500</math> cellules/mm<sup>3</sup> dans les 14 jours suivant la date prévue de l'instauration du traitement de consolidation (14 jours après le retour à la normale des paramètres hématologiques à la suite du cycle précédent), arrêter le traitement par Mylotarg (ne pas administrer Mylotarg pendant les cycles de consolidation).</li></ul>
Maladie veino-occlusive/syndrome d'obstruction sinusoidale	<ul style="list-style-type: none"><li>• Arrêter le traitement par Mylotarg (<b>voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Hépatotoxicité</b>).</li></ul>
Bilirubinémie totale $> 2 \times$ LSN ou taux d'ASAT et/ou d'ALAT $> 2,5 \times$ LSN	<ul style="list-style-type: none"><li>• Retarder le traitement par Mylotarg jusqu'au retour de la bilirubinémie totale à <math>\leq 2 \times</math> LSN et des taux d'ASAT et d'ALAT à <math>\leq 2,5 \times</math> LSN avant l'administration de chaque dose.</li><li>• Sauter la dose prévue si son administration est retardée de plus de 2 jours entre les perfusions séquentielles.</li></ul>

**Tableau 3 – Modification de la posologie en cas d’effet toxique hématologique ou non hématologique**

Effet toxique hématologique ou non hématologique	Mesure recommandée
Réactions liées à la perfusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre la perfusion et administrer le traitement médical approprié en fonction de la sévérité des symptômes. Il faut surveiller les patients jusqu’à la disparition complète des signes et des symptômes avant de reprendre la perfusion.</li> <li>• En cas de réaction sévère ou mettant la vie en danger, cesser définitivement le traitement par Mylotarg (<i>voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités</i>).</li> </ul>
Autres effets non hématologiques sévères ou mettant la vie en danger	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retarder le traitement par Mylotarg jusqu’au retour à des manifestations d’intensité tout au plus légère.</li> <li>• Envisager de sauter la dose prévue si son administration est retardée de plus de 2 jours entre les perfusions séquentielles.</li> </ul>

Abréviations : ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure de la normale

### 4.3 Reconstitution

#### Produits parentéraux/par voie parentérale

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées dans des conditions d’asepsie. Mylotarg est sensible à la lumière et doit donc être protégé de celle-ci durant la reconstitution, la dilution et l’administration.

#### Reconstitution

- Calculer la dose (en mg) de Mylotarg requise.
- Avant la reconstitution, attendre que la fiole atteigne la température ambiante (moins de 25 °C), ce qui devrait prendre environ 5 minutes. Reconstituer le contenu de chaque fiole de Mylotarg avec 5 mL d’eau stérile pour injection afin d’obtenir une solution pour usage unique à 1 mg/mL de gemtuzumab ozogamicine, qui rendra 4,5 mL (4,5 mg).
- Remuer doucement en appliquant un mouvement de rotation afin d’accélérer la dissolution. Ne pas agiter.
- Examiner la solution reconstituée afin de s’assurer qu’elle ne présente aucune particule ou changement de couleur. La solution reconstituée peut contenir de petites particules amorphes ou d’apparence fibreuse, blanches à blanc cassé, opaques ou translucides.
- Mylotarg ne contient aucun agent de conservation bactériostatique.
- Si la solution reconstituée ne peut être utilisée immédiatement, elle peut être conservée dans la fiole d’origine jusqu’à 16 heures au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) ou au maximum 3 heures à la température ambiante (moins de 30 °C). Conserver à l’abri de la lumière et ne pas congeler.

#### Dilution

- Calculer le volume de solution reconstituée nécessaire pour obtenir la dose appropriée selon la surface corporelle du patient. Extraire ce volume de la fiole à l’aide d’une seringue. Chaque fiole de Mylotarg contient 5 mg de produit médicamenteux et 0,5 mL de liquide supplémentaire. Une fois reconstituée à une concentration de 1 mg/mL comme indiqué, la

quantité minimale de solution qui peut être extraite de la fiole est de 4,5 mL (4,5 mg). Protéger de la lumière. Jeter toute portion de solution reconstituée non utilisée.

- Les doses doivent être diluées à une concentration de 0,075 à 0,234 mg/mL en suivant les instructions suivantes :
  - Les doses de moins de 3,9 mg doivent être préparées en vue d'une administration au moyen d'une seringue. Mélanger la solution reconstituée de Mylotarg dans la seringue avec une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %) afin d'obtenir une concentration finale se situant entre 0,075 et 0,234 mg/mL. Protéger de la lumière.
  - Les doses de 3,9 mg et plus doivent être diluées dans une seringue ou un sac pour solution intraveineuse dans un volume approprié d'une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %) afin d'obtenir une concentration finale se situant entre 0,075 et 0,234 mg/mL. Protéger de la lumière.
- Retourner doucement le contenant pour perfusion afin de mélanger la solution diluée. Ne pas agiter.
- Après dilution avec du chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %), la solution de Mylotarg doit être perfusée immédiatement. Si la solution diluée n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) jusqu'à 18 heures et jusqu'à un maximum de 6 heures à la température ambiante (moins de 30 °C). La durée de conservation à la température ambiante (moins de 30 °C) comprend le temps de préparation de la solution diluée, l'équilibration (au besoin) et la période de perfusion. Le délai entre la préparation de la solution diluée et la perfusion ne doit pas excéder 24 heures. Conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.
- On recommande l'utilisation d'un contenant pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) avec phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP), en copolymère d'acétate de vinyle-éthylène ou en polyoléfine (polypropylène et/ou polyéthylène).

#### Administration

- La solution diluée doit être filtrée. La tubulure utilisée pour la perfusion de Mylotarg doit être munie d'un filtre intégré à faible fixation protéinique de 0,2 micron en polyéthersulfone (PES).
- Pour les doses administrées à l'aide d'une seringue, il faut utiliser une tubulure de perfusion de petit calibre également munie d'un filtre intégré à faible fixation protéinique de 0,2 micron en polyéthersulfone (PES).
- Pendant la perfusion, il faut protéger le sac pour perfusion intraveineuse ou les seringues de la lumière en les recouvrant d'un matériel qui bloque la lumière, y compris les rayons ultraviolets. La tubulure de perfusion n'a pas besoin d'être protégée de la lumière.
- La solution diluée doit être perfusée pendant 2 heures. La perfusion de la solution diluée doit être achevée avant la fin de la période maximale de conservation à la température ambiante (moins de 30 °C) de 6 heures. On recommande d'utiliser une tubulure à perfusion en PVC (avec ou sans DEHP), en polyuréthane ou en polyéthylène.
- Rincer la tubulure intraveineuse avec de la solution de chlorure de sodium à 0,9 % après l'administration de chaque dose.

Ne pas mélanger Mylotarg à d'autres produits médicaux ni administrer la perfusion de Mylotarg en même temps que d'autres produits médicaux.

#### **4.4 Administration**

Mylotarg doit être administré par perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures sous une surveillance clinique étroite, notamment du pouls, de la tension artérielle et de la température. Ne pas administrer Mylotarg par voie intraveineuse rapide ou en bolus.

#### 4.5 Dose omise

La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive du traitement par Mylotarg (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, tableau 3).

## 5 SURDOSAGE

Le traitement d'un surdosage de Mylotarg (gemtuzumab ozogamicine pour injection) doit consister en des mesures générales de soutien.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Fliale à usage unique contenant 4,5 mg de gemtuzumab ozogamicine sous forme de poudre ou de pain lyophilisé blanc ou blanc cassé	Dextran 40; phosphate disodique anhydre; phosphate de sodium monobasique monohydraté; chlorure de sodium; saccharose.

Le contenant est une fiole en verre ambré de type I munie d'un bouchon de caoutchouc butyle, d'un sceau serti et d'un capuchon amovible. Chaque boîte renferme 1 fiole.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

### Généralités

#### Réactions liées à la perfusion (y compris l'anaphylaxie)

Des réactions liées à la perfusion mettant la vie en danger ou causant la mort, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance sur Mylotarg (gemtuzumab ozogamicine pour injection; voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques). Ces réactions peuvent survenir pendant la perfusion de Mylotarg ou dans les 24 heures suivantes. Les signes et les symptômes des réactions liées à la perfusion peuvent comprendre la fièvre et les frissons et, plus rarement, l'hypotension, la tachycardie et certains symptômes respiratoires. La perfusion de Mylotarg doit se faire sous une surveillance clinique étroite, notamment du pouls, de la tension artérielle et de la température.

On recommande une prémédication par un corticostéroïde, un antihistaminique et de l'acétaminophène 1 heure avant l'administration de Mylotarg (*voir 4.1 Considérations posologiques*). Il faut interrompre immédiatement la perfusion chez les patients qui présentent des signes de réaction sévère, en particulier une dyspnée, un bronchospasme ou une hypotension d'importance clinique. Il faut surveiller les patients pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après celle-ci, ou jusqu'à la disparition complète des signes et des symptômes. Arrêter le traitement par Mylotarg chez les patients qui présentent les signes ou les symptômes d'une anaphylaxie, notamment des symptômes respiratoires sévères ou une hypotension d'importance clinique (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustements posologiques*).

#### Syndrome de lyse tumorale

Des cas mortels de syndrome de lyse tumorale compliqué par une insuffisance rénale aiguë ont également été signalés avec Mylotarg dans le cadre de la pharmacovigilance. Au cours des études sur Mylotarg, des cas de syndrome de lyse tumorale ont été signalés (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*). Pour réduire le risque de syndrome de lyse tumorale chez les patients atteints de LMA avec hyperleucocytose, un traitement cytoréducteur par l'administration d'hydroxyurée ou par leucaphérèse doit être envisagé afin de réduire le nombre de globules blancs périphériques à moins de 30 000/mm<sup>3</sup> avant l'administration de Mylotarg (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustements posologiques*).

Il faut surveiller chez les patients la survenue de signes et de symptômes de lyse tumorale qui, au besoin, devront être traités conformément aux pratiques médicales standard. Des mesures appropriées doivent être prises pour prévenir l'apparition d'une hyperuricémie liée à la lyse tumorale, telles que l'hydratation et l'administration d'un antihyperuricémique (p. ex., allopurinol) ou d'autres agents pour le traitement de l'hyperuricémie (p. ex., rasburicase).

#### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Aucune étude officielle n'a été menée sur le potentiel cancérogène du gemtuzumab ozogamicine (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*).

#### **Appareil cardiovasculaire**

Des cas de prolongation de l'intervalle QT ont été observés chez des patients traités par Mylotarg en concomitance avec d'autres médicaments contenant de la calichéamicine. Chez les patients traités par Mylotarg en monothérapie, aucun allongement d'importance clinique de l'intervalle QT n'est observé (*voir 10.2 Pharmacodynamie*).

Avant d'administrer Mylotarg à des patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QTc, ou y étant prédisposés, qui prennent des médicaments ayant la réputation de prolonger l'intervalle QT ou qui présentent un déséquilibre électrolytique, il faut les soumettre à un électrocardiogramme (ECG) et obtenir une analyse des électrolytes avant l'instauration du traitement et, au besoin, en cours de traitement.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de Mylotarg sur la capacité de conduire une voiture ou d'utiliser des machines. Des cas de fatigue ont été signalés pendant le traitement par Mylotarg (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*). Mylotarg peut réduire la capacité de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines potentiellement dangereuses.

## Système sanguin et lymphatique

### Dépression médullaire/cytopénie

Lors du traitement par Mylotarg, des infections, des saignements et des manifestations hémorragiques ayant mis la vie en danger ou causé la mort ont été signalés. Lors des études cliniques sur Mylotarg, des cas de neutropénie, de thrombopénie, d'anémie, de leucopénie, de neutropénie fébrile, de lymphopénie et de pancytopénie, ayant parfois mis la vie en danger ou causé la mort, ont été signalés (*voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques*). Les complications associées à la neutropénie et à la thrombopénie peuvent comprendre, respectivement, des infections et des saignements ou manifestations hémorragiques.

Une thrombopénie persistante et des transfusions de plaquettes plus fréquentes ont été observées chez les patients traités par Mylotarg.

Il faut effectuer un hémogramme avant et après l'administration de chaque dose de Mylotarg et surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'infection, de saignement, d'hémorragie ou d'autres effets associés à la dépression médullaire au cours du traitement par Mylotarg. La numération globulaire doit être vérifiée fréquemment après un traitement par Mylotarg jusqu'à la résolution des cytopénies. Une surveillance clinique et des analyses de laboratoire régulières sont indiquées pendant le traitement par Mylotarg et après la fin de celui-ci.

La prise en charge des patients atteints d'une infection, d'un saignement ou d'une hémorragie sévère, ou d'autres effets associés à la dépression médullaire, y compris la neutropénie ou la thrombopénie sévère, peut nécessiter un report de l'administration de la dose ou l'interruption définitive du traitement par Mylotarg (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustements posologiques*).

### Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

#### Hépatotoxicité, y compris maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale

Des manifestations d'hépatotoxicité ayant mis la vie en danger ou causé la mort, y compris des cas de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale et d'insuffisance hépatique, ont été signalées chez des patients traités par Mylotarg (*voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques*).

Des cas d'hépatotoxicité, y compris de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale, ont été rapportés chez des patients sans antécédents de maladie hépatique ou de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) qui ont reçu Mylotarg seul et en association avec une chimiothérapie. D'après une analyse des facteurs de risques potentiels, les patients adultes ayant reçu Mylotarg en monothérapie, soit avant ou après une greffe de cellules souches hématopoïétiques, de même que les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère sont exposés à un risque accru de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale (*voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques*).

En raison du risque de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale, il faut surveiller les patients de près pour déceler des signes et des symptômes de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale, notamment : l'augmentation des taux d'ALAT, d'ASAT, de bilirubine totale et de phosphatase alcaline (qui doivent être mesurés avant l'administration de

chaque dose de Mylotarg). Il faut également rechercher une hépatomégalie (pouvant s'accompagner de douleur), une prise de poids rapide et l'ascite. En effectuant uniquement le suivi du taux de bilirubine totale, il est possible qu'on n'arrive pas à repérer tous les patients qui présentent un risque de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale. Chez les patients qui présentent des valeurs anormales à ces évaluations, il est recommandé d'augmenter la fréquence des épreuves de la fonction hépatique et du suivi des signes et des symptômes d'hépatotoxicité.

Une surveillance étroite des épreuves de la fonction hépatique est recommandée à la suite d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, s'il y a lieu. Aucun lien n'a été clairement établi entre la maladie veino-occlusive hépatique/le syndrome d'obstruction sinusoidale et le moment de la greffe de cellules souches hématopoïétiques par rapport à l'administration de doses relativement fortes de Mylotarg en monothérapie; les auteurs de l'étude ALFA-0701 ont cependant recommandé un intervalle de 2 mois entre la dernière dose de Mylotarg et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

La prise en charge des signes et des symptômes de l'hépatotoxicité peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive du traitement par Mylotarg (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustements posologiques*). Chez les patients qui présentent une maladie veino-occlusive hépatique/un syndrome d'obstruction sinusoidale, il faut arrêter le traitement par Mylotarg et traiter conformément aux pratiques médicales standard.

#### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

##### Fonction hépatique

En raison du risque de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale, il faut exercer une surveillance attentive des signes et des symptômes de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale, notamment : l'augmentation des taux d'ALAT, d'ASAT, de bilirubine totale et de phosphatase alcaline (qui doivent être mesurés avant l'administration de chaque dose de Mylotarg), ainsi que l'hépatomégalie (pouvant s'accompagner de douleur), une prise de poids rapide et l'ascite. En effectuant uniquement le suivi du taux de bilirubine totale, il est possible qu'on n'arrive pas à repérer tous les patients qui présentent un risque de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale. Chez les patients qui présentent des valeurs anormales à ces évaluations, il est recommandé d'augmenter la fréquence des épreuves de la fonction hépatique et du suivi des signes et des symptômes d'hépatotoxicité. Une surveillance étroite des épreuves de la fonction hépatique est recommandée à la suite d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, s'il y a lieu (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Hépatotoxicité, y compris maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale*).

##### Sang

Il faut effectuer un hémogramme avant et après l'administration de chaque dose de Mylotarg et surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'infection, de saignement, d'hémorragie ou d'autres effets associés à la dépression médullaire au cours du traitement par Mylotarg. La numération globulaire doit être vérifiée fréquemment après un traitement par Mylotarg jusqu'à la résolution des cytopénies. Une surveillance clinique et des analyses de laboratoire régulières sont indiquées pendant le traitement par Mylotarg et après la fin de celui-ci (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique, Dépression médullaire/cytopénie*).

##### Réactions liées à la perfusion

La perfusion de Mylotarg doit se faire sous une surveillance clinique étroite, notamment du pouls, de la tension artérielle et de la température. Il faut surveiller l'apparition de réactions liées à la perfusion

pendant la perfusion et au moins 1 heure après la fin de celle-ci, ou jusqu'à la disparition complète des signes et des symptômes (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Réactions liées à la perfusion*).

#### Syndrome de lyse tumorale

Il faut surveiller chez les patients la survenue de signes et de symptômes de lyse tumorale qui, au besoin, devront être traités conformément aux pratiques médicales standard (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Syndrome de lyse tumorale*).

#### Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

On doit informer les femmes en mesure de procréer qu'elles doivent éviter de devenir enceintes durant leur traitement par Mylotarg.

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser deux méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par Mylotarg et au moins 7 mois après l'administration de la dernière dose. Il faut également conseiller aux hommes ayant une partenaire en âge de procréer d'utiliser deux méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par Mylotarg et au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose.

- **Fertilité**

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet de Mylotarg sur la fertilité des patients. D'après des observations non cliniques chez l'animal, le traitement par Mylotarg présente un risque d'altération de la fertilité masculine et féminine (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement*). Les femmes comme les hommes devraient demander conseil sur les moyens à prendre pour préserver leur fertilité avant de commencer le traitement.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

On dispose de très peu de données sur les effets de l'exposition à Mylotarg (gemtuzumab ozogamicine pour injection) pendant la grossesse. D'après son mode d'action et des données non cliniques sur l'innocuité chez l'animal, Mylotarg pourrait avoir des effets nocifs pour l'embryon ou le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. De plus, les études menées chez l'animal ont mis en évidence des effets toxiques sur le développement (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement*).

L'emploi de Mylotarg n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive.

#### 7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne dispose pas de renseignements sur la présence de Mylotarg ou de ses métabolites dans le lait maternel, ses effets sur l'enfant allaité ou ses effets sur la production de lait. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel, des précautions s'imposent. Compte tenu du risque d'effets indésirables pour l'enfant allaité, les femmes ne doivent pas allaiter au cours du traitement par Mylotarg et pendant au moins 1 mois après l'administration de la dernière dose.

### 7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de Mylotarg n'ont pas été établies chez les enfants atteints d'une LMA de diagnostic récent ni chez les enfants en général. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (*voir 1 INDICATIONS*).

### 7.1.4 Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de Mylotarg chez les personnes âgées ( $\geq 65$  ans) (*voir 1 INDICATIONS*).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

La section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** fournit plus d'information sur les effets indésirables suivants associés à Mylotarg (gemtuzumab ozogamicine pour injection). La prise en charge appropriée de ces effets indésirables et les ajustements posologiques recommandés sont décrits dans la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, *Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables liés au médicament*.

- Réactions liées à la perfusion
- Syndrome de lyse tumorale
- Dépression médullaire/cytopénie, y compris des infections et des saignements ou des manifestations hémorragiques
- Hépatotoxicité, y compris des cas de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale

Lors de l'étude ALFA-0701 sur le traitement d'association, 67,2 % des patients qui ont reçu Mylotarg en association avec la DNR et l'AraC ont subi un effet indésirable grave. Les effets indésirables graves d'importance clinique et liés au médicament sélectionnés ont été les suivants : hépatotoxicité, y compris la maladie veino-occlusive hépatique/le syndrome d'obstruction sinusoidale (3,8 %), hémorragie (9,9 %), infection sévère (41,2 %) et syndrome de lyse tumorale (1,5 %). Les effets indésirables graves liés au médicament signalés le plus souvent (fréquence > 2 %) avec Mylotarg ont été les suivants : thrombopénie, aspergillose bronchopulmonaire, choc septique, aplasie médullaire fébrile, sepsis bactérien, lésion rénale aiguë, pneumonie, septicémie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, septicémie à *Escherichia*, leucémie myéloïde aiguë, maladie veino-occlusive, lésion hépatocellulaire, lésion hépatique cholestatique, neutropénie fébrile, inflammation des muqueuses, progression de la maladie et septicémie à entérocoques.

Les effets indésirables sélectionnés et liés au médicament les plus fréquents (> 30 %, termes groupés) lors de l'étude sur le traitement d'association ont été l'hémorragie et l'infection. Les effets indésirables signalés le plus souvent (fréquence  $\geq 10$  %) ont été les suivants : épistaxis, purpura, hématome, infection liée à un dispositif, pétéchies, hémorragie au point d'insertion du cathéter, bulle hémorragique, hématurie, hémorragie gingivale, hémorragie buccale, thrombopénie, hémoptysie, septicémie liée au dispositif et aspergillose bronchopulmonaire. Les effets indésirables liés au

médicament les plus fréquents ( $\geq 1\%$ ) ayant entraîné l'interruption permanente du traitement lors de l'étude sur le traitement d'association étaient la thrombopénie, la maladie veino-occlusive hépatique, l'hémorragie et l'infection.

Des effets indésirables mortels liés au médicament sont survenus chez 7 (5,3 %) patients du groupe Mylotarg et 5 (3,6 %) patients du groupe témoin. Dans le groupe Mylotarg, ces décès ont été causés par une maladie veino-occlusive, un choc septique, un hématome sous-dural, un hématome cérébral et un hématome intracrânien. Dans le groupe témoin, ces décès ont été causés par un choc septique et une hémorragie cérébrale. Le nombre de décès survenus dans les 28 jours suivant l'administration de la dernière dose de tout traitement à l'étude a été de 6 (4,6 %) dans le groupe Mylotarg et de 5 (3,6 %) dans les groupes témoins.

Les renseignements sur les effets indésirables provenant de trois études de phase II (201, 202 et 203) sur la monothérapie sont présentés afin d'établir une description complète des effets indésirables liés au médicament. Les études 201, 202 et 203 comportaient un seul groupe de traitement; des adultes atteints de LMA en première récurrence et exprimant le CD33 (N = 277) ont reçu Mylotarg en monothérapie à raison de 9 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1 et 15. Dans ces études sur la monothérapie, les effets indésirables graves d'importance clinique comprenaient aussi les réactions liées à la perfusion (2,5 %), la thrombopénie (21,7 %) et la neutropénie (34,3 %). Lors des études sur la monothérapie, les effets indésirables les plus fréquents (> 30 %) comprenaient la pyrexie, les nausées, l'infection, les frissons, l'hémorragie, les vomissements, la thrombopénie, la fatigue, les céphalées, la stomatite, la diarrhée, la douleur abdominale et la neutropénie. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1\%$ ) ayant entraîné l'interruption permanente du traitement lors des études sur la monothérapie étaient l'infection, l'hémorragie, la défaillance multiviscérale et la maladie veino-occlusive hépatique.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

La marge d'innocuité globale de Mylotarg s'appuie sur des données recueillies auprès de patients atteints de LMA lors de l'étude ALFA-0701 sur un traitement d'association, lors de plusieurs études sur la monothérapie (201, 202, 203 et B1761031) ainsi que dans le cadre de la pharmacovigilance.

Lors de l'étude sur le traitement d'association, les données relatives à l'innocuité concernant les effets indésirables survenus pendant le traitement (EISPT) qui ont été jugés les plus importants pour la compréhension de la marge d'innocuité de Mylotarg comprenaient les hémorragies de tous grades, la maladie veino-occlusive hépatique de tous grades et les infections sévères. Tous ces EISPT ont été considérés comme étant liés au médicament.

L'évaluation de l'innocuité de Mylotarg (3 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 4 et 7) en association avec la daunorubicine et la cytarabine chez les patients adultes atteints d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) de novo jamais traitée est basée sur les données de l'étude ALFA-0701 (n = 271) (**voir 14 ÉTUDES CLINIQUES**). Cette étude visait à comparer l'efficacité clinique et l'innocuité de Mylotarg en association avec la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC) (groupe Mylotarg; n = 135) à celles de l'association DNR et AraC seule (groupe témoin; n = 136). L'âge des patients de cette étude allait de 50 à 70 ans, la

médiane étant de 62 ans. Au cours de cette étude, 131 patients ont été traités par Mylotarg en plus de la DNR et de l'AraC. Pendant le traitement d'induction, 123 (93,9 %) patients ont reçu les 3 doses fractionnées. Mylotarg a été administré à 91 (69,5 %) patients pendant le premier traitement de consolidation et à 64 (48,9 %) patients pendant le deuxième traitement de consolidation.

Le tableau 5 présente les effets indésirables signalés à une fréquence  $\geq 1$  % au cours de l'étude ALFA-0701 chez les patients atteints d'une LMA de novo qui n'avaient jamais été traités et qui ont reçu Mylotarg dans le cadre d'un traitement d'association.

**Tableau 5 – Résumé des effets indésirables signalés à une fréquence  $\geq 1$  % au cours de l'étude ALFA-0701**

Classification par discipline médicale (SOC) Effet indésirable	Mylotarg + daunorubicine + cytarabine (N = 131)		Daunorubicine + cytarabine (N = 137)	
	Tous grades confondus %	Grades 3/4 %	Tous grades confondus %	Grades 3/4 %
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
Thrombopénie	15,3	14,5	0	0
<b>Affections hépatobiliaires</b>				
Maladie veino-occlusive hépatique	4,6	2,3	1,5	1,5
<b>Infections et infestations</b>				
Septicémie et bactériémie <sup>a</sup>	53,4	51,9	46,7	43,8
Autres infections <sup>b</sup>	28,2	28,2	28,5	28,5
Infections fongiques <sup>c</sup>	15,3	15,3	10,2	10,2
Infections bactériennes <sup>d</sup>	9,2	9,2	5,1	5,1
Infections gastro- intestinales <sup>e</sup>	8,4	8,4	8,0	8,0
Infection des voies respiratoires inférieures <sup>f</sup>	5,3	5,3	11,0	11,0
Infections cutanées <sup>g</sup>	2,3	2,3	3,7	3,7
<b>Affections vasculaires</b>				
Autres hémorragies <sup>h</sup>	64,9	11,5	50,3	3,7
Épistaxis	62,6	1,5	36,5	0
Hémorragie sous-cutanée <sup>j</sup>	60,3	5,3	39,4	4,4
Hémorragie gastro- intestinale haute <sup>k</sup>	33,6	6,1	16,8	0,7
Hémorragie gastro- intestinale basse <sup>l</sup>	17,6	3,8	16,8	1,5
Hémorragie du système nerveux central <sup>m</sup>	3,1	0	0,7	0
a) « Septicémie et bactériémie » inclut les manifestations suivantes signalées avec le gemtuzumab ozogamicine : septicémie liée au dispositif, sepsis bactérien, choc septique, septicémie staphylococcique, septicémie streptococcique, septicémie à entérocoques, bactériémie à <i>Escherichia coli</i> , septicémie à				

	<b>Mylotarg + daunorubicine + cytarabine (N = 131)</b>		<b>Daunorubicine + cytarabine (N = 137)</b>	
<b>Classification par discipline médicale (SOC)</b>	<b>Tous grades confondus</b>	<b>Grades 3/4 %</b>	<b>Tous grades confondus</b>	<b>Grades 3/4 %</b>
Effet indésirable	%		%	
<p><i>Escherichia coli</i>, septicémie, septicémie à <i>Klebsiella</i>, bactériémie staphylococcique, septicémie à <i>Candida</i>, septicémie à <i>Pseudomonas</i>, bactériémie streptococcique, bactériémie à <i>Acinetobacter</i>, septicémie à <i>Enterobacter</i>, bactériémie entérococcique, bactériémie à <i>Pseudomonas</i>.</p> <p>b) « Autres infections » inclut les manifestations suivantes signalées avec le gemtuzumab ozogamicine (chez <math>\geq 1</math> % des patients) : infection liée au dispositif, infection urinaire.</p> <p>c) « Infections fongiques » inclut les manifestations suivantes signalées avec le gemtuzumab ozogamicine : aspergillose bronchopulmonaire, infection à <i>Aspergillus</i>, infection à <i>Candida</i>, candidose systémique.</p> <p>d) « Infections bactériennes » inclut les manifestations suivantes signalées avec le gemtuzumab ozogamicine : infection urinaire à <i>Escherichia</i>, infection streptococcique, pyélonéphrite bactérienne, infection à <i>Capnocytophaga</i>, cystite à <i>Escherichia</i>, infection bactérienne de l'appareil respiratoire, infection staphylococcique, infection à <i>Stomatococcus</i>, infection bactérienne des voies urinaires, infection à <i>Pseudomonas</i> des voies urinaires.</p> <p>e) « Infections gastro-intestinales » inclut les manifestations suivantes signalées avec le gemtuzumab ozogamicine : colite à <i>Clostridium difficile</i>, infection à <i>Clostridium difficile</i>, abcès anal, infection anale, entérocologie bactérienne.</p> <p>f) « Infection des voies respiratoires inférieures » inclut les manifestations suivantes signalées avec le gemtuzumab ozogamicine : pneumonie, infection pulmonaire.</p> <p>g) « Infections cutanées » inclut la manifestation suivante signalée avec le gemtuzumab ozogamicine : cellulite.</p> <p>h) « Autres hémorragies » inclut les manifestations suivantes signalées avec le gemtuzumab ozogamicine (chez <math>\geq 1</math> % des patients) : hémorragie au point d'insertion du cathéter, hématurie, hémoptysie, hématome au site du cathéter, hémorragie conjonctivale, hémorragie post intervention, hémorragie, hémorragie oculaire, hémorragie alvéolaire, métrorragie, saignement intrarétinien, présence de sang dans l'urine, otorragie, hémorragie au site de perfusion, saignement lors d'une intervention, hémorragie vaginale, hémorragie due à une plaie.</p> <p>j) « Hémorragie sous-cutanée » inclut les manifestations suivantes signalées avec le gemtuzumab ozogamicine : purpura, hématome, pétéchie, bulle hémorragique, hémorragie au site de ponction, contusion, ecchymose, hématome postopératoire, hémorragie cutanée, saignement au site de ponction vasculaire.</p> <p>k) « Hémorragie gastro-intestinale haute » inclut les manifestations suivantes signalées avec le gemtuzumab ozogamicine : hémorragie gingivale, hémorragie buccale, hématémèse, hémorragie labiale, hématome lingual, hémorragie gastrique, hématome de la muqueuse buccale.</p> <p>l) « Hémorragie gastro-intestinale basse » inclut les manifestations suivantes signalées avec le gemtuzumab ozogamicine : hémorragie rectale, méléna, hématochésie, hémorragie hémorroïdale, hémorragie anale, diarrhée sanglante, hémorragie gastro-intestinale.</p> <p>m) « Hémorragie du système nerveux central » inclut les manifestations suivantes signalées avec le gemtuzumab ozogamicine : hématome sous-dural, hématome cérébral, hématome intracrânien.</p>				

Le tableau 6 résume les effets indésirables sélectionnés signalés chez les patients atteints d'une LMA de novo qui n'avaient jamais été traités et qui ont reçu Mylotarg dans le cadre d'un traitement d'association.

**Tableau 6 – Effets indésirables liés au médicament sélectionnés à partir d’une analyse rétrospective de manifestations prédéterminées signalées chez des patients atteints d’une LMA de novo qui n’avaient jamais été traités et qui ont reçu Mylotarg (étude ALFA-0701 sur le traitement d’association)**

Classification par discipline médicale (SOC) Effet indésirable	Mylotarg + daunorubicine + cytarabine (n = 131)		Daunorubicine + cytarabine (n = 137)	
	Tous grades confondus %	Grades 3/4 %	Tous grades confondus %	Grades 3/4 %
<b>Infections et infestations</b>				
Infection <sup>*,a</sup>	77,9	76,3	77,4	74,5
<b>Affections vasculaires</b>				
Hémorragie <sup>*,b</sup>	90,1	20,6	78,1	8,8
<b>Affections hépatobiliaires</b>				
Maladie veino-occlusive hépatique <sup>*,c</sup>	4,6	2,3	1,5	1,5

n : nombre de patients

\* Dont un cas mortel.

- a) L’infection inclut les termes privilégiés correspondant à des manifestations (dont certaines manifestations mortelles) signalées avec le gemtuzumab ozogamicine qui ont été obtenus par une recherche dans la SOC *Infections et infestations* dans la version 18.0 du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). L’infection comprend la septicémie et la bactériémie (53,4 %), l’infection fongique (15,3 %), l’infection des voies respiratoires inférieures (5,3 %), l’infection bactérienne (9,2 %), l’infection gastro-intestinale (8,4 %), l’infection cutanée (2,3 %) et les autres infections (28,4 %).
- b) L’hémorragie inclut les termes privilégiés correspondant à des manifestations signalées avec le gemtuzumab ozogamicine qui ont été obtenus par une recherche standard limitée aux termes privilégiés associés à « hémorragie » (en excluant les termes liés aux analyses de laboratoire) dans la version 18.0 du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). L’hémorragie comprend l’hémorragie du système nerveux central (3,1 %), l’hémorragie gastro-intestinale haute (33,6 %), l’hémorragie gastro-intestinale basse (17,6 %), l’hémorragie sous-cutanée (60,3 %), les autres hémorragies (64,9 %) et l’épistaxis (62,6 %).
- c) Maladie veino-occlusive hépatique (termes privilégiés) : maladie veino-occlusive, maladie veino-occlusive hépatique\*.

## Hépatotoxicité, y compris maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale

Lors de l'étude sur le traitement d'association menée auprès de patients atteints d'une LMA de novo qui n'avaient jamais été traités et qui ont reçu des doses fractionnées de Mylotarg en association avec une chimiothérapie (n = 131), des cas d'hépatotoxicité, y compris de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale sévère ayant mis la vie en danger ou ayant parfois causé la mort, ont été signalés. Cinq (3,7 %) patients de l'étude sur le traitement d'association et 1 (0,7 %) patient du groupe témoin ont subi une hépatotoxicité mortelle.

Dans le cadre de cette étude sur le traitement d'association (n = 131), une maladie veino-occlusive hépatique est survenue chez 6 (4,6 %) patients pendant ou après le traitement, l'issue de 2 (1,5 %) de ces cas ayant été fatale. Sur ces 6 cas de maladie veino-occlusive hépatique, 5 (3,8 %) sont survenus dans les 28 jours suivant la dernière dose de Mylotarg et 1, plus de 28 jours après l'administration de la dernière dose de Mylotarg. Un de ces cas est survenu quelques jours après l'instauration d'un traitement de conditionnement en vue d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le temps médian écoulé entre la dernière dose de Mylotarg et l'apparition de la maladie veino-occlusive hépatique était de 9 jours (min.-max. : 2-298 jours). Une maladie veino-occlusive hépatique a aussi été signalée chez 2 patients du groupe témoin de l'étude sur le traitement d'association qui avaient reçu Mylotarg en tant que traitement de suivi à la suite d'une récurrence de la LMA survenue après la chimiothérapie. Chez ces deux patients, la maladie veino-occlusive hépatique est apparue plus de 28 jours après la dernière dose du traitement par Mylotarg. Chez l'un d'entre eux, la maladie veino-occlusive hépatique est apparue 25 jours après une greffe de cellules souches hématopoïétiques subséquente au traitement. Dans le groupe témoin recevant la chimiothérapie sans jamais avoir reçu Mylotarg, il n'y a eu aucun cas de maladie veino-occlusive hépatique.

D'après une analyse des facteurs de risques potentiels, le risque de maladie veino-occlusive hépatique chez les patients adultes ayant reçu Mylotarg en monothérapie selon un schéma non fractionné était 2,6 fois plus élevé (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,448 à 4,769) chez les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques avant d'être exposés au gemtuzumab ozogamicine que chez les patients n'ayant pas subi une telle greffe avant le traitement par le gemtuzumab ozogamicine. Les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques après le traitement par le gemtuzumab ozogamicine présentaient un risque de maladie veino-occlusive hépatique 2,9 fois plus élevé (IC à 95 % : 1,502 à 5,636) que les patients n'ayant pas reçu une telle greffe après le traitement par le gemtuzumab ozogamicine. Enfin, chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère au début de l'étude, le risque de maladie veino-occlusive hépatique était 8,7 fois plus élevé (IC à 95 % : 1,879 à 39,862) que chez les patients qui ne présentaient pas une telle insuffisance hépatique au début de l'étude.

Une surveillance doit être exercée chez les patients afin de déceler tout signe d'hépatotoxicité (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). La prise en charge des signes et des symptômes de l'hépatotoxicité peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive du traitement par Mylotarg (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustements posologiques*).

## Dépression médullaire/cytopenie

Lors de l'étude sur le traitement d'association menée auprès de patients atteints d'une LMA de novo qui n'avaient jamais été traités et qui ont reçu des doses fractionnées de Mylotarg en association avec une chimiothérapie, des baisses de grade 3 ou 4 du nombre de leucocytes, de neutrophiles et de

plaquettes ont été observées chez 131 (100 %), 124 (96,1 %) et 131 (100 %) patients, respectivement. Dans le groupe témoin (n = 137), des baisses de grade 3 ou 4 du nombre de leucocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont été observées chez 135 (99,3 %), 131 (97,0 %) et 136 (100,0 %) patients, respectivement.

### Rétablissement du nombre de plaquettes et de neutrophiles

Au cours de la phase d'induction, un rétablissement du nombre de plaquettes à 50 000/mm<sup>3</sup> et à 100 000/mm<sup>3</sup> a été observé chez 109 (83,2 %) et 99 (75,6 %) patients recevant Mylotarg, respectivement. Dans le groupe témoin, un rétablissement du nombre de plaquettes à 50 000/mm<sup>3</sup> et à 100 000/mm<sup>3</sup> a été observé chez 118 (86,1 %) et 111 (81,0 %) patients. Le temps médian écoulé avant ce rétablissement a été de 34 et 35 jours pour les patients du groupe Mylotarg, et de 29,0 et 30,0 jours pour les patients du groupe témoin. Au cours de la première phase de consolidation, un rétablissement du nombre de plaquettes à 50 000/mm<sup>3</sup> et à 100 000/mm<sup>3</sup> a été obtenu par 92 (94,8 %) et 71 (73,2 %) patients recevant Mylotarg, et par 86 (88,7 %) et 80 (82,5 %) patients du groupe témoin. Le temps médian écoulé avant ce rétablissement a été de 32 et 35 jours pour les patients recevant Mylotarg et de 27,0 et 28,0 jours pour ceux du groupe témoin. Au cours de la deuxième phase de consolidation, un rétablissement du nombre de plaquettes à 50 000/mm<sup>3</sup> et à 100 000/mm<sup>3</sup> a été observé chez 80 (97,6 %) et 70 (85,4 %) patients recevant Mylotarg; et le temps médian écoulé avant ce rétablissement a été de 36,5 et 43 jours. Dans le groupe témoin, un rétablissement du nombre de plaquettes à 50 000/mm<sup>3</sup> et à 100 000/mm<sup>3</sup> a été obtenu par 85 (95,5 %) et 82 (92,1 %) patients au cours de la deuxième phase de consolidation. Le temps médian écoulé avant ce rétablissement a été de 30,0 et de 32,0 jours, respectivement. Le temps de rétablissement du nombre de plaquettes à 50 000/mm<sup>3</sup> et à 100 000/mm<sup>3</sup> a été plus long chez les patients ayant reçu Mylotarg dans toutes les phases de traitement que chez les patients du groupe témoin.

Chez 22 (20,4 %) patients du groupe Mylotarg et 2 (2,0 %) patients du groupe témoin qui ont répondu au traitement (rémission complète [RC] et rémission complète avec rétablissement incomplet de la numération plaquettaire [RCp]), une thrombopénie avec une numération plaquettaire < 50 000/mm<sup>3</sup> persistait 45 jours après le début du traitement. Le nombre de patients présentant une thrombopénie persistante est resté similaire d'un cycle de traitement à l'autre (8 [7,4 %] patients lors de la phase d'induction, 8 [8,5 %] patients lors de la première phase de consolidation et 10 [13,2 %] patients lors de la deuxième phase de consolidation). Dans le groupe témoin, une thrombopénie persistante a été observée chez 1 (1,0 %) patient pendant la phase d'induction, aucun patient pendant la première phase de consolidation et 2 (2,4 %) patients pendant la deuxième phase de consolidation.

Au cours de la phase d'induction, un rétablissement du nombre de neutrophiles jusqu'à l'atteinte d'un nombre absolu de neutrophiles (NAN) de 500/mm<sup>3</sup> et 1000/mm<sup>3</sup> a été confirmé chez 121 (92,4 %) et 118 (90,1 %) patients, respectivement. Le temps médian écoulé avant ce rétablissement a été de 25 jours. Dans le groupe témoin, un rétablissement du nombre de neutrophiles jusqu'à l'atteinte d'un NAN de 500/mm<sup>3</sup> et de 1000/mm<sup>3</sup> a été confirmé chez 125 (91,2 %) et 120 (87,6 %) patients au cours de la phase d'induction. Le temps médian écoulé avant ce rétablissement a été de 24,0 et de 25,0 jours, respectivement. Au cours de la première phase de consolidation, un rétablissement du nombre de neutrophiles jusqu'à l'atteinte d'un nombre absolu de neutrophiles (NAN) de 500/mm<sup>3</sup> et 1000/mm<sup>3</sup> a été obtenu par 94 (96,9 %) et 91 (94 %) patients, respectivement; et le temps médian écoulé avant ce rétablissement a été de 21 et 25 jours, respectivement. Dans le groupe témoin, un rétablissement du nombre de neutrophiles jusqu'à l'atteinte d'un NAN de 500/mm<sup>3</sup> et de 1000/mm<sup>3</sup> a été confirmé chez 94 (96,9 %) et 89 (91,8 %) patients au cours de la première phase de consolidation. Le temps médian

écoulé avant ce rétablissement a été de 22,0 et de 24,0 jours, respectivement. Au cours de la deuxième phase de consolidation, un rétablissement du nombre de neutrophiles à 500/mm<sup>3</sup> et à 1000/mm<sup>3</sup> a été observé chez 80 (97,6 %) et 79 (96,3 %) patients, respectivement; et le temps médian écoulé avant ce rétablissement a été de 22 et 27 jours, respectivement. Dans le groupe témoin, un rétablissement du nombre de neutrophiles jusqu'à l'atteinte d'un NAN de 500/mm<sup>3</sup> et de 1000/mm<sup>3</sup> a été confirmé chez 88 (98,9 %) et 88 (98,9 %) patients au cours de la deuxième phase de consolidation. Le temps médian écoulé avant ce rétablissement a été de 22,0 et de 26,0 jours, respectivement.

## Infections

Lors de l'étude sur le traitement d'association menée auprès de patients atteints d'une LMA de novo qui ont reçu des doses fractionnées de Mylotarg en association avec une chimiothérapie (n = 131), 102 (77,9 %) patients ont été atteints d'une infection sévère (grade ≥ 3), toutes causes confondues. Dans le groupe témoin, 106 (77,4 %) patients ont présenté une infection sévère (grade ≥ 3), toutes causes confondues. Quatre cas de décès lié au traitement, des suites d'un choc septique, ont été rapportés : 1 (0,8 %) patient du groupe Mylotarg et 3 (2,2 %) patients du groupe témoin.

## Saignements/hémorragies

Lors de l'étude sur le traitement d'association (n = 131), des saignements ou hémorragies de tous les grades et de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 118 (90,1 %) et 27 (20,6 %) patients, respectivement. Les saignements ou hémorragies de grade 3 les plus fréquents ont été l'hématémèse (3,1 %), l'hémoptysie (3,1 %) et l'hématurie (2,3 %). Des saignements ou hémorragies de grade 4 ont été signalés chez 4 (3,1 %) patients (1 cas d'hémorragie gastro-intestinale, 1 cas d'hémorragie et 2 cas d'hémorragie alvéolaire). Des saignements ou hémorragies mortels sont survenus chez 3 (2,3 %) patients (1 cas d'hématome cérébral, 1 cas d'hématome intracrânien et 1 cas d'hématome sous-dural). Dans le groupe témoin, des saignements ou manifestations hémorragiques de tous les grades et de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 107 (78,1 %) et 12 (8,8 %) patients, respectivement. Le type de saignement ou de manifestation hémorragique de grade 3 le plus fréquent a été le purpura (2,2 %). Un cas mortel de saignement ou de manifestation hémorragique a été signalé chez 1 (0,7 %) patient (hémorragie cérébrale).

La prise en charge des patients atteints d'une infection, d'un saignement ou d'une hémorragie sévère, ou d'autres effets associés à la dépression médullaire, y compris une neutropénie sévère ou une thrombopénie persistante, peut nécessiter un report de l'administration de la dose ou l'interruption définitive du traitement par Mylotarg (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustements posologiques et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique*).

## Immunogénicité

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. Dans l'étude sur la monothérapie B1761031, on a recherché par électrochimiluminescence la présence d'anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre Mylotarg chez 50 adultes atteints de LMA récidivante ou réfractaire et exprimant le CD33. En présence de tels anticorps, on s'est servi d'une épreuve cellulaire pour évaluer le titre d'anticorps neutralisants (AcN) anti-Mylotarg.

Les taux d'incidence de formation d'AAM et d'AcN étaient respectivement de 12,0 % et de 2,0 %. La présence d'AAM 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 manifesté d'anaphylaxie, d'hypersensibilité, ni d'autres séquelles cliniques en lien avec les AAM. Rien n'indiquait que la présence d'AAM était directement associée à un quelconque problème d'innocuité.

La détection des anticorps anti-médicament est fortement liée à la sensibilité et à la spécificité de l'épreuve de dosage. L'incidence des résultats positifs à un dosage des anticorps peut être influencée par plusieurs facteurs tels que la méthode du dosage, la concentration circulante du médicament, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte des échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente. C'est pourquoi il est difficile de tirer des conclusions valides en comparant l'incidence d'anticorps anti-Mylotarg à celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

D'autres effets indésirables d'importance clinique moins fréquents ont été liés au médicament ou ont mené à l'abandon :

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile

Affections cardiaques : syndrome coronarien aigu

Affections hépatobiliaires : cholécystite aiguë, hépatite cholestatique, hépatotoxicité

Affections du système nerveux : hématome cérébral, neuropathie périphérique

Troubles rénaux et urinaires : lésion rénale aiguë, insuffisance rénale

### **8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

Le tableau 7 présente un sommaire des anomalies observées dans les résultats hématologiques et biochimiques d'analyse de laboratoire, par groupe de traitement, chez les patients traités dans le cadre de l'étude ALFA-0701.

**Tableau 7 – Anomalies d’importance clinique des résultats d’analyse de laboratoire chez les patients atteints de LMA, non préalablement traités et ayant reçu Mylotarg (traitement d’association – ALFA-0701)**

Anomalies biologiques	N	Mylotarg + daunorubicine + cytarabine		N	Daunorubicine + Cytarabine	
		Tous grades confondus %	Grades 3/4 %		Tous grades confondus %	Grades 3/4 %
<b>Résultats hématologiques</b>						
Prolongation du temps de céphaline activée	125	80,0	6,4	127	57,5	5,5
Diminution de l’hémoglobine	130	100	86,2	136	100	89,7
Diminution du taux de lymphocytes (nombre absolu)	129	98,5	90,7	135	97,8	89,6
Diminution du nombre de neutrophiles	129	97,7	96,1	135	98,5	97,0
Diminution du nombre de plaquettes	131	100	100	136	100	100
Prolongation du temps de prothrombine	92	84,8	3,3	92	89,1	0
Diminution du nombre de globules blancs	131	100	100	136	99,3	99,3
<b>Résultats biochimiques</b>						
Augmentation du taux d’ALAT	129	78,3	10,9	134	81,3	15,7
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	128	79,7	13,3	132	68,9	5,3
Hausse du taux d’ASAT	129	89,2	14,0	134	73,9	9,0
Augmentation du taux de bilirubine	126	51,6	7,1	132	50,8	3,8
Baisse de la glycémie	125	23,2	0,8	135	11,9	1,5
Hyperglycémie	125	92,0	19,2	135	91,1	17,8
Hyperuricémie	117	32,5	2,6	123	28,5	0
Diminution du taux de phosphates	129	89,2	65,1	134	69,4	40,3
Diminution du taux de potassium	130	93,1	57,7	135	82,2	31,1
Diminution du taux de sodium	130	90,0	44,6	135	85,9	27,4

ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; N : nombre de patients

## 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été constatés depuis l'homologation de Mylotarg. Comme ces réactions ont été signalées volontairement, à partir d'une population dont on ne connaît pas la taille exacte, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence avec précision ni de déterminer s'il y a une relation causale avec l'exposition au médicament.

*Troubles gastro-intestinaux* : colite neutropénique\*

*Infections et infestations* : infection fongique pulmonaire, y compris mycose pulmonaire et pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*\*; et infections bactériennes, y compris infections à *Stenotrophomonas*

*Troubles rénaux et urinaires* : cystite hémorragique\*

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : pneumopathie interstitielle\*

\* Y compris des cas mortels.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique n'a été effectuée afin d'évaluer les interactions médicamenteuses de Mylotarg (gemtuzumab ozogamicine pour injection).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Effet d'autres médicaments sur le gemtuzumab ozogamicine

In vitro, la biotransformation de la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine s'effectue principalement par des mécanismes de réduction non enzymatique. Par conséquent, l'administration concomitante de Mylotarg et d'inhibiteurs ou d'inducteurs des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) ou de l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT) est peu susceptible de modifier l'exposition à la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine.

Aucune étude clinique portant sur des interactions médicamenteuses n'a été effectuée. D'après des analyses pharmacocinétiques populationnelles, l'association du gemtuzumab ozogamicine avec l'hydroxyurée, la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC) ne devrait pas causer de changements significatifs sur le plan clinique de la pharmacocinétique de 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 gemtuzumab ozogamicine et la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine ont affiché une faible capacité d'inhiber l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6 (testé en utilisant seulement du gemtuzumab ozogamicine), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4/5, ainsi qu'une faible capacité de stimuler l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4, aux concentrations pertinentes sur le plan clinique.

##### *Effet sur les substrats de l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT)*

In vitro, la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine a affiché une faible capacité d'inhiber

l'activité des isoenzymes UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7, aux concentrations pertinentes sur le plan clinique.

#### *Effet sur les transporteurs des médicaments*

In vitro, la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine a affiché une faible capacité d'inhiber l'activité de la glycoprotéine P (P-gp), de la protéine résistante au cancer du sein (BCRP, pour *breast cancer resistance protein*), de la protéine BSEP (pour *bile salt export pump*), de la protéine associée à la multirésistance (MRP, pour *multidrug-resistance-associated protein*) MRP2, des protéines d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE, pour *multidrug and toxin extrusion*) MATE1 et MATE2K, des transporteurs d'anions organiques (OAT, pour *organic anion transporter*) OAT1 et OAT3, des transporteurs de cations organiques (OCT, pour *organic cation transporter*) OCT1 et OCT2, et des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP, pour *organic anion transporting polypeptide*) OATP1B1 et OATP1B3, aux concentrations pertinentes sur le plan clinique.

#### *Effet sur la cytarabine et la daunorubicine*

Aucune étude clinique portant sur des interactions médicamenteuses n'a été effectuée. D'après des analyses pharmacocinétiques populationnelles, l'association du gemtuzumab ozogamicine avec la daunorubicine et la cytarabine ne devrait pas causer de changements significatifs sur le plan clinique de la pharmacocinétique de ces agents.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Mylotarg (gemtuzumab ozogamicine pour injection) est un conjugué anticorps-médicament dirigé contre l'antigène CD33. Le gemtuzumab est un anticorps humanisé d'IgG4 (immunoglobuline de classe G et de sous-type 4) qui reconnaît de façon spécifique le CD33. La partie anticorps (hP67.6) se lie de façon sélective à l'antigène CD33, une protéine d'adhésion dépendante de l'acide sialique et présente sur la surface des blastes leucémiques myéloïdes et des cellules immatures normales de la lignée myélomonocytaire, mais pas sur les cellules souches hématopoïétiques normales. La diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine est une petite molécule cytotoxique semisynthétique dérivée d'un produit naturel. Elle est couplée à l'anticorps par liaison covalente au moyen d'un segment de liaison de l'acide 4-(4'-acétylphénoxy)butanoïque. Des données non cliniques indiquent que l'effet antinéoplasique du gemtuzumab ozogamicine serait d'abord attribuable à la liaison du conjugué anticorps-médicament aux cellules tumorales exprimant le CD33. Le complexe ainsi formé est ensuite internalisé par la cellule, où l'activation de la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-

calichéamicine, libérée du segment de liaison par hydrolyse, provoque des cassures double brin de l'ADN, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose.

## 10.2 Pharmacodynamie

Des épreuves de toxicité in vitro ont montré que le gemtuzumab ozogamicine pouvait détruire de manière sélective et efficace les cellules cibles de la lignée des cellules de la leucémie humaine (HL-60). Des modèles murins en contexte non clinique ont montré les effets antitumoraux du gemtuzumab ozogamicine sur des cellules tumorales xénogreffées de leucémie promyélocytaire humaine HL-60 chez des souris athymiques. Dans des modèles non cliniques de LMA, l'association d'une chimiothérapie par la daunorubicine et la cytarabine avec le gemtuzumab ozogamicine s'est révélée efficace pour éliminer la maladie et prolonger la survie.

La saturation d'un pourcentage élevé de sites de l'antigène CD33 est présumée nécessaire pour maximiser la libération de calichéamicine dans les blastes leucémiques. Une saturation périphérique quasi maximale du CD33 a été observée dans toutes les études après l'administration de gemtuzumab ozogamicine à des doses de 2 mg/m<sup>2</sup> et plus.

### Électrophysiologie cardiaque

L'effet du gemtuzumab ozogamicine sur l'intervalle QT corrigé a été évalué dans le cadre de l'étude sur la monothérapie B1761031, qui portait sur 50 adultes atteints de LMA récidivante ou réfractaire et exprimant le CD33. Aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, la variation maximale de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale a été de 5,10 ms (IC à 90 % : 2,15-8,06 ms). Aucun cas de variation maximale > 60 ms de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales n'a été signalé, et aucun patient n'a connu un allongement de l'intervalle QTcF > 480 ms. Un épisode de fibrillation auriculaire de grade 3 et un épisode de tachycardie supraventriculaire de grade 3 se sont produits chez un seul patient. Aucun effet indésirable de grade 4 ou 5 sur la conduction cardiaque n'a été signalé.

Selon l'analyse de l'effet de la concentration du médicament sur l'intervalle QTc, la variation médiane prévue de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale, à la C<sub>max</sub> plasmatique moyenne observée d'anticorps hP67.6 total, était de 0,842 ms (IC à 95 % : -1,93-3,51 ms). Elle était de 0,602 ms (IC à 95 % : -2,17-2,72 ms) à la C<sub>max</sub> plasmatique approximative observée de calichéamicine non conjuguée, après l'administration de gemtuzumab ozogamicine selon le schéma posologique recommandé.

## 10.3 Pharmacocinétique

Le gemtuzumab ozogamicine est un conjugué anticorps-médicament composé d'un anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD33 (hP67.6), qui est lié de manière covalente à un agent cytotoxique, la diméthylhydrazido-N-acétyl-gamma-calichéamicine. La pharmacocinétique du gemtuzumab ozogamicine peut être décrite en mesurant les caractéristiques pharmacocinétiques de l'anticorps (hP67.6) ainsi que des dérivés conjugués et des dérivés non conjugués de la calichéamicine.

Étant donné que la partie hP67.6 présente une sélectivité à l'endroit des cibles sur les molécules intactes, et que les doses de Mylotarg sont exprimées en milligrammes de protéine (hP67.6), les concentrations de hP67.6 sont considérées comme les principaux paramètres pharmacocinétiques. Une fois que le gemtuzumab ozogamicine s'est lié à la cible, il est internalisé dans la cellule où un clivage par hydrolyse libère la diméthylhydrazido-N-acétyl-gamma-calichéamicine.

La pharmacocinétique de Mylotarg n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) de novo exprimant le CD33, qui n'ont pas reçu de traitement antérieur et qui

reçoivent le schéma posologique fractionné du gemtuzumab ozogamicine à raison de 3 mg/m<sup>2</sup> (aux jours 1, 4 et 7), en association avec la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC). Cependant, des données pharmacocinétiques cliniques ont été colligées après l'administration de Mylotarg en monothérapie (3 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à un maximum de 4,5 mg, soit le contenu d'une fiole, aux jours 1, 4 et 7). Les expositions, mesurées d'après la moyenne géométrique de l'ASC<sub>72</sub> et la C<sub>max</sub> à la suite de l'administration d'une dose unique (c.-à-d. au jour 1 du cycle 1), s'établissaient respectivement à 93 490 pg•h/mL et 6457 pg/mL pour la calichéamicine conjuguée et à 3797 ng•h/mL et 282,1 ng/mL pour l'anticorps hP67.6 total. Les expositions, mesurées d'après la moyenne géométrique de l'ASC<sub>336</sub> et la C<sub>max</sub> suivant l'administration de doses multiples (c.-à-d. au jour 7 du cycle 1), s'établissaient respectivement à 461 500 pg•h/mL et 11 740 pg/mL pour la calichéamicine conjuguée, et à 26 820 ng•h/mL et 585,6 ng/mL pour l'anticorps hP67.6 total. Les données pharmacocinétiques relatives à la calichéamicine non conjuguée ne sont pas présentées en raison de problèmes d'instabilité du plasma. Le tableau 8 présente un résumé des données pharmacocinétiques de l'étude B1761031.

**Tableau 8. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du gemtuzumab ozogamicine chez des patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë récidivante ou réfractaire et exprimant le CD33, après l'administration du gemtuzumab ozogamicine en monothérapie à raison de 3 mg/m<sup>2</sup> (aux jours 1, 4 et 7)**

Paramètre <sup>a</sup>	C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>	T <sub>max</sub>	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC <sup>b</sup>	Cl	Vd
<b>Calichéamicine conjuguée</b>							
<b>Dose unique</b>	6457 (81) [50]	63,1 (S.O.) [49]	2,080 (0,933-5,83) [50]	NC	93 490 (82) [50]	NC	NC
<b>Doses multiples</b>	11 740 (79) [47]	865 (147) [47]	2,130 (0,000-6,25) [47]	NC	313 000 (111) [47]	15,02 (112) [47]	NC
<b>Anticorps hP67.6 total</b>							
<b>Dose unique</b>	282,1 (77) [50]	0 (S.O.) [49]	2,080 (0,933-4,25) [49]	NC	3797 (135) [48]	NC	NC
<b>Doses multiples</b>	585,6 (105) [47]	89,2 (113) [47]	2,170 (1,92-6,40) [47]	NC	14 630 (152) [47]	0,3212 (153) [47]	NC

D'après une analyse non compartimentale de l'étude B1761031.

Abréviations : ASC<sub>72</sub> : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, du temps zéro à 72 heures après l'administration de la dose; ASC<sub>tau</sub> : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps pour un intervalle posologique, qui est de 72 heures; Cl : clairance; C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale; n : nombre de participants pris en compte pour le résumé des statistiques; NC : non calculable; S.O. : sans objet; T<sub>1/2</sub> : demi-vie terminale; T<sub>max</sub> : temps nécessaire pour atteindre la C<sub>max</sub>; Vd : volume de distribution.

a) Moyenne géométrique (coefficient de variation en %) [n] pour tous les paramètres, sauf le T<sub>max</sub> médian (min.-max.) [n].

b) Le paramètre utilisé est l'ASC<sub>72</sub> pour la dose unique et l'ASC<sub>tau</sub> pour les doses multiples.

Unités pour l'analyte de la calichéamicine conjuguée : pg/mL pour la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub>, pg•h/mL pour l'ASC<sub>72</sub> et l'ASC<sub>tau</sub>.

Unités pour l'analyte de l'anticorps hP67.6 total : ng/mL pour la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub>, ng•h/mL pour l'ASC<sub>72</sub> et l'ASC<sub>tau</sub>.

**Tableau 8. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du gemtuzumab ozogamicine chez des patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë récidivante ou réfractaire et exprimant le CD33, après l'administration du gemtuzumab ozogamicine en monothérapie à raison de 3 mg/m<sup>2</sup> (aux jours 1, 4 et 7)**

Paramètre <sup>a</sup>	C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>	T <sub>max</sub>	t <sub>½</sub> (h)	ASC <sup>b</sup>	Cl	Vd
------------------------	------------------	------------------	------------------	--------------------	------------------	----	----

Unités pour les analytes de la calichéamicine conjuguée et de l'anticorps hP67.6 total : L/h pour la Cl et h pour le T<sub>max</sub>.

### Absorption

Comme Mylotarg est administré par voie intraveineuse, il est immédiatement biodisponible et on s'attend à ce que sa biodisponibilité soit complète.

### Distribution

In vitro, la liaison de la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 97 %. In vitro, la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Des analyses pharmacocinétiques populationnelles regroupant 50 patients atteints d'une LMA récidivante ou réfractaire qui avaient reçu le gemtuzumab ozogamicine en monothérapie (3 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à un maximum de 4,5 mg, soit le contenu d'une fiole, aux jours 1, 4 et 7) ont révélé que le volume de distribution total de l'anticorps hP67.6 (somme de V1 [13,0 L] et V2 [6,91 L]) était d'environ 20 L.

### Métabolisme

On s'attend à ce que la principale voie métabolique du gemtuzumab ozogamicine soit la libération par hydrolyse de la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine. Des études in vitro ont montré que la diméthylhydrazido-*N*-acétyl-gamma-calichéamicine est largement métabolisée, principalement par des mécanismes de réduction non enzymatique de la fraction disulfure. L'activité (cytotoxicité) des métabolites ainsi produits devrait être considérablement atténuée.

### Élimination

Le comportement pharmacocinétique du gemtuzumab ozogamicine correspond à un modèle à deux compartiments, avec élimination linéaire en fonction du temps. D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle regroupant 50 adultes atteints de LMA récidivante ou réfractaire qui avaient reçu le gemtuzumab ozogamicine en monothérapie (3 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à un maximum de 4,5 mg, soit le contenu d'une fiole, aux jours 1, 4 et 7), la clairance de la quantité totale de hP67.6 était de 0,288 L/h, et la demi-vie d'élimination terminale (t<sub>½</sub>) a été estimée à 96,6 h. Et selon une analyse non compartimentale de l'étude B1761031, la clairance de la quantité totale de hP67.6 était de 0,321 L/h.

### Populations particulières et états pathologiques

- **Âge, origine ethnique et sexe** : D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle, l'âge, l'origine ethnique et le sexe n'ont pas eu d'effet important sur l'élimination de Mylotarg.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été menée sur l'administration de Mylotarg à des patients atteints d'insuffisance hépatique.

D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle, une insuffisance hépatique légère, définie selon les critères de l'Organ Dysfunction Working Group du National Cancer Institute (ODWG du NCI), ne devrait pas nuire à la clairance du gemtuzumab ozogamicine (anticorps hP67.6 et calichéamicine non conjuguée). Cette analyse a porté sur 405 patients dont l'état de la fonction hépatique correspondait aux catégories de l'ODWG du NCI suivantes : insuffisance hépatique légère (B1, n = 58; et B2, n = 19), insuffisance hépatique modérée (C, n = 6) et fonction hépatique normale (n = 322). La pharmacocinétique du gemtuzumab ozogamicine n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (*voir 4.1 Considérations posologiques*).

- **Insuffisance rénale** : Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été menée sur l'administration du gemtuzumab à des patients atteints d'insuffisance rénale (*voir 4.1 Considérations posologiques*).

D'après l'analyse pharmacocinétique populationnelle ayant porté sur 406 patients, le paramètre d'élimination du gemtuzumab ozogamicine a été semblable chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ( $Cl_{cr}$  60-89 mL/min; n = 149) ou modérée ( $Cl_{cr}$  30-59 mL/min; n = 47) et chez les patients présentant un fonctionnement rénal normal ( $Cl_{cr} \geq 90$  mL/min; n = 209). L'effet de l'insuffisance rénale sévère sur la pharmacocinétique du gemtuzumab ozogamicine n'a pu être évalué, car il n'existe des données que pour un seul patient ( $Cl_{cr}$  de 15 à 29 mL/min; n = 1).

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la fiole dans l'emballage d'origine afin de protéger le produit de la lumière.

Après la reconstitution et la dilution de Mylotarg, la solution doit être protégée de la lumière et utilisée immédiatement. Si la solution diluée ne peut être utilisée immédiatement, elle peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) jusqu'à 18 heures et jusqu'à un maximum de 6 heures à la température ambiante (moins de 30 °C). La durée de conservation à la température ambiante (moins de 30 °C) comprend le temps de préparation de la solution diluée, l'équilibration (au besoin) et la période de perfusion. Le délai entre la préparation de la solution diluée et la perfusion ne doit pas excéder 24 heures (*voir 4.3 Reconstitution*).

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie (*voir 4.3 Reconstitution*). Mylotarg (gemtuzumab ozogamicine pour injection) est sensible à la lumière et doit donc être protégé de celle-ci durant la reconstitution, la dilution et l'administration.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : gemtuzumab ozogamicine

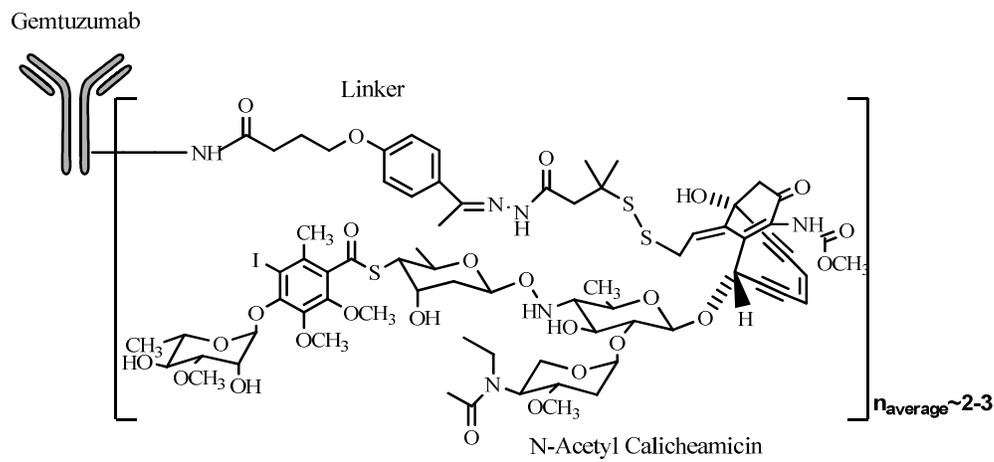
Nom chimique :

- (1) Conjugué de l'immunoglobuline G4, anti-(antigène CD33 humain) (chaîne  $\gamma_4$  de l'anticorps monoclonal murin hP67.6 humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne  $\kappa$  de l'anticorps monoclonal murin hP67.6 humanisé, et du méthyl [(1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-[8-[[2-*O*-[4-(acétyléthylamino)-2,4-didésoxy-3-*O*-méthyl- $\alpha$ -L-*thréo*-pentopyranosyl]-4,6-didésoxy-4-[[[2,6-didésoxy-4-*S*-[4-[(6-désoxy-3-*O*-méthyl- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)oxy]-3-iodo-5,6-diméthoxy-2-méthylbenzoyl]-4-thio- $\beta$ -D-*ribo*-hexopyranosyl]oxy]amino]- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]-13-[2-[[3-[2-[1-[4-(4-amino-4-oxobutoxy)phényl]éthylidène]hydrazino]-1,1-diméthyl-3-oxopropyl]dithio]éthylidène]-1-hydroxy-11-oxobicyclo[7.3.1]tridéca-4,9-diène-2,6-diyne-10-yl]carbamate
- (2) Immunoglobuline G4 (chaîne  $\gamma_4$  de l'anticorps monoclonal murin hP67.6 humanisé antiantigène CD33 humain), dimère du disulfure avec la chaîne  $\kappa$  de l'anticorps monoclonal murin hP67.6 humanisé, conjuguée avec le méthyl (1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-13-[2-[[2-[[[*p*-(3-carbamoylpropoxy)- $\alpha$ -méthylbenzylidène]hydrazino]carbonyl]-1,1-diméthyléthyl]dithio]éthylidène]-8-[[4,6-didésoxy-4-[[[2,6-didésoxy-4-*S*-[4-[(6-désoxy-3-*O*-méthyl- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)oxy]-3-iodo-5,6-diméthoxy-*o*-toluoyl]-4-thio- $\beta$ -D-*ribo*-hexopyranosyl]oxy]amino]-2-*O*-[2,4-didésoxy-4-(*N*-éthylacétamido)-3-*O*-méthyl- $\alpha$ -L-*thréo*-pentopyranosyl]- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]-1-hydroxy-11-oxobicyclo[7.3.1]tridéca-4,9-diène-2,6-diyne-10-carbamate.

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Le gemtuzumab ozogamicine est une substance médicamenteuse hétérogène en ce qui a trait à la composition des glycanes et au nombre de dérivés de calichéamicine conjugués par molécule de gemtuzumab. Par conséquent, aucune masse moléculaire définitive n'est applicable. Pour les *N*-glycoformes prédominantes de gemtuzumab ozogamicine liées à 2 et à 3 dérivés de calichéamicine, les masses moléculaires théoriques sont de 151,520 Da et de 153,185 Da, respectivement.

Formule développée :



Gemtuzumab	Gemtuzumab
Linker	Segment de liaison
N-Acetyl Calicheamicin	N-acétyl-calichéamicine
$n_{\text{average}} \sim 2-3$	$n_{\text{moyen}} \sim 2-3$

Propriétés physicochimiques :

Le gemtuzumab ozogamicine est un conjugué anticorps-médicament composé d'un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD33 (hP67.6; anticorps humanisé recombinant d'IgG4 [immunoglobuline de classe G et de sous-type 4] kappa produit sur culture de cellules mammaliennes de type NS0 [*non-secreting null*]), qui est lié de manière covalente à la N-acétyl-gamma-calichéamicine, un agent cytotoxique. Le gemtuzumab ozogamicine est formé de gemtuzumab conjugué et non conjugué. Les molécules conjuguées se distinguent par le nombre de fragments du dérivé de la calichéamicine activée qui sont liés au gemtuzumab. Le nombre de dérivés conjugués de la calichéamicine par molécule de gemtuzumab varie entre 0 principalement et 6, la moyenne étant de 2 à 3 moles de dérivé de la calichéamicine par mole de gemtuzumab.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques, par indication

**Association de la daunorubicine (DNR) et de la cytarabine (AraC) pour le traitement des patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) de novo exprimant le CD33 (à l'exception de la leucémie proLMAMyélocytaire aiguë) et n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement**

**Tableau 9 – Résumé des données démographiques de l'étude ALFA-0701 (population en ITTm)**

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (%)
ALFA-0701	Étude de phase III menée sans insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, pour comparer l'efficacité de la DNR, de l'AraC et du GO à celle de l'association DNR-AraC chez des patients de 50 à 70 ans atteints d'une LMA de novo.	<p><b>Traitement d'induction :</b> DNR à 60 mg/m<sup>2</sup>/jour, J1 à 3; AraC à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour, J1 à 7; GO à 3 mg/m<sup>2</sup> (dose maximale de 5 mg), J1, 4 et 7. VS DNR à 60 mg/m<sup>2</sup>/jour, J1 à 3; AraC à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour, J1 à 7.</p> <p><b>2<sup>e</sup> traitement d'induction :</b> Les patients n'ayant pas répondu au 1<sup>er</sup> traitement d'induction pouvaient en recevoir un 2<sup>e</sup> par l'association DNR-AraC aux doses suivantes : DNR à 35 mg/m<sup>2</sup>/jour, J1 et 2; AraC à 1 g/m<sup>2</sup> aux 12 h, J1 à 3.</p> <p><b>Traitement de consolidation :</b> Les patients ayant obtenu une réponse au traitement d'induction ont reçu 2 cycles d'un traitement de consolidation.</p> <p>1<sup>er</sup> cycle : DNR à 60 mg/m<sup>2</sup>, J1; AraC à 1 g/m<sup>2</sup> aux 12 h, J1 à 4; GO à 3 mg/m<sup>2</sup> (dose maximale de 5 mg), J1, selon la répartition aléatoire initiale VS DNR à 60 mg/m<sup>2</sup>, J1; AraC à 1 g/m<sup>2</sup> aux 12 h, J1 à 4.</p> <p>2<sup>e</sup> cycle : DNR à 60 mg/m<sup>2</sup>, J1 et 2; AraC à 1 g/m<sup>2</sup> aux 12 h, J1 à 4; GO à 3 mg/m<sup>2</sup> (dose maximale de 5 mg), J1, selon la répartition aléatoire initiale VS DNR à 60 mg/m<sup>2</sup>, J1 et 2; AraC à 1 g/m<sup>2</sup> aux 12 h, J1 à 4.</p>	<p>Population en ITTm :</p> <p>Total N = 271</p> <p>GO N = 135</p> <p>Sans GO N = 136</p>	<p>GO 62,0 (50-70)</p> <p>Sans GO 61,0 (50-70)</p>	<p>GO Hommes : 74 (54,8)</p> <p>Femmes : 61 (45,2)</p> <p>Sans GO Hommes : 60 (44,1)</p> <p>Femmes : 76 (55,9)</p>

AraC : cytarabine; DNR : daunorubicine; GO : gemtuzumab ozogamicine; h : heure; ITTm : intention de traiter modifiée; J : jour

La biodisponibilité et l'innocuité de Mylotarg (gemtuzumab ozogamicine pour injection) ont été évaluées chez 271 patients dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III menée sans insu après répartition aléatoire (étude ALFA-0701) qui a comparé l'ajout de Mylotarg à une chimiothérapie d'induction standard composée de daunorubicine (DNR) et de cytarabine (AraC) à l'association DNR et AraC utilisée sans Mylotarg. Les patients admissibles étaient âgés de 50 à 70 ans et présentaient une leucémie myéloïde aiguë (LMA) de novo non préalablement traitée.

Au total, 271 patients ont été recrutés dans 26 centres en France entre janvier 2008 et novembre 2010.

Les patients ont été répartis au hasard (selon une proportion de 1:1) pour recevoir la chimiothérapie d'induction à base de daunorubicine (à raison de 60 mg/m<sup>2</sup>/jour du jour 1 au jour 3) et de cytarabine (à raison de 200 mg/m<sup>2</sup>/jour du jour 1 au jour 7) avec (groupe Mylotarg; n = 135) ou sans (groupe témoin; n = 136) Mylotarg, à raison de 3 mg/m<sup>2</sup> (jusqu'à un maximum d'une fiole) aux jours 1, 4 et 7. Les patients n'ayant pas répondu au premier traitement d'induction pouvaient en recevoir un deuxième par l'association DNR-AraC aux doses suivantes : DNR à 35 mg/m<sup>2</sup>/jour aux jours 1 et 2, et AraC à 1 g/m<sup>2</sup> toutes les 12 heures du jour 1 au jour 3. Les patients ayant obtenu une réponse ont reçu un traitement de consolidation qui comportait 2 cycles de traitement (*voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique*) à base de daunorubicine (à raison de 60 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 du premier cycle de consolidation et de 60 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1 et 2 du deuxième cycle de consolidation) et de cytarabine (à raison de 1 g/m<sup>2</sup> toutes les 12 heures du jour 1 au jour 4), avec ou sans Mylotarg, à raison de 3 mg/m<sup>2</sup> (jusqu'à un maximum d'une fiole) au jour 1, selon le traitement attribué lors de la répartition aléatoire initiale. Les patients qui obtenaient une rémission étaient aussi admissibles à une allogreffe. Un intervalle d'au moins 2 mois était recommandé entre la dernière dose de Mylotarg et la greffe.

Le paramètre d'évaluation principal était la survie sans manifestation (SSM), mesurée de la date de la répartition aléatoire jusqu'à l'échec du traitement d'induction, la récurrence ou le décès toutes causes confondues. L'échec du traitement d'induction et la récurrence ont fait l'objet d'un examen indépendant, dans le cadre duquel la date de l'échec du traitement d'induction était fixée à la date de la répartition aléatoire. Le principal paramètre d'évaluation secondaire était la survie globale (SG). La réponse globale, définie par les patients qui avaient obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec rétablissement incomplet du nombre de plaquettes, a aussi été évaluée dans le cadre de cette étude.

L'âge médian de l'ensemble des patients était de 62 ans et la majorité d'entre eux (87,8 %) présentaient un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1 au début de l'étude. Les caractéristiques initiales étaient similaires dans les différents groupes de traitement, à l'exception du sexe : le pourcentage d'hommes était en effet plus élevé dans le groupe Mylotarg (54,8 %) que dans le groupe ayant reçu l'association daunorubicine-cytarabine seule (44,1 %). Un pronostic bon ou intermédiaire avait été confirmé chez 59,0 % de l'ensemble des patients selon les critères du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et chez 65,3 % des patients selon les critères de l'European LeukemiaNet (ELN) de 2010. Selon une évaluation par cytométrie en flux harmonisée avec les résultats des analyses effectuées par un laboratoire local, l'expression du CD33 sur les blastes leucémiques myéloïdes a été établie chez 194 des 271 (71,6 %) patients. Chez quelques patients (13,7 %), l'expression du CD33 était faible (moins de 30 % des blastes).

L'étude ALFA-0701 a atteint son objectif principal, qui était de démontrer que l'ajout de Mylotarg en doses fractionnées (3 mg/m<sup>2</sup> × 3) à une chimiothérapie d'induction standard chez des patients atteints d'une LMA de novo qui n'avaient jamais été traités améliorait la survie sans manifestation (SSM) de

façon statistiquement significative. Le tableau 10 présente les données sur la SSM et la SG, et la figure 1 illustre la courbe de Kaplan-Meier pour la SSM. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement pour ce qui est de la survie globale.

**Tableau 10. Résultats de l'étude ALFA-0701 relatifs à l'efficacité (population ITTm)**

	<b>Mylotarg + daunorubicine + cytarabine</b>	<b>Daunorubicine + cytarabine</b>
<b>Survie sans manifestation</b>	<b>N = 135</b>	<b>N = 136</b>
Nombre de manifestations, n (%)	78 (57,8)	100 (73,5)
SSM médiane en mois [IC à 95 %] <sup>a</sup>	13,6 [9,0-19,2]	8,5 [7,5-12,0]
RRI [IC à 95 %] <sup>b</sup>	0,661 [0,491-0,891]	
Valeur <i>p</i> <sup>c</sup>	0,0059	
<b>Survie globale</b>	<b>n = 135</b>	<b>n = 136</b>
Nombre de décès, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
SG médiane en mois [IC à 95 %] <sup>a</sup>	27,5 [21,4-45,6]	21,8 [15,5-27,4]
RRI [IC à 95 %] <sup>b</sup>	0,807 [0,596-1,093]	

La population en intention de traiter modifiée (ITTm), qui incluait tous les patients répartis aléatoirement sauf les cas de retrait du consentement survenus avant l'instauration du traitement, a été analysée en fonction du groupe de traitement auquel les patients avaient été assignés au départ.

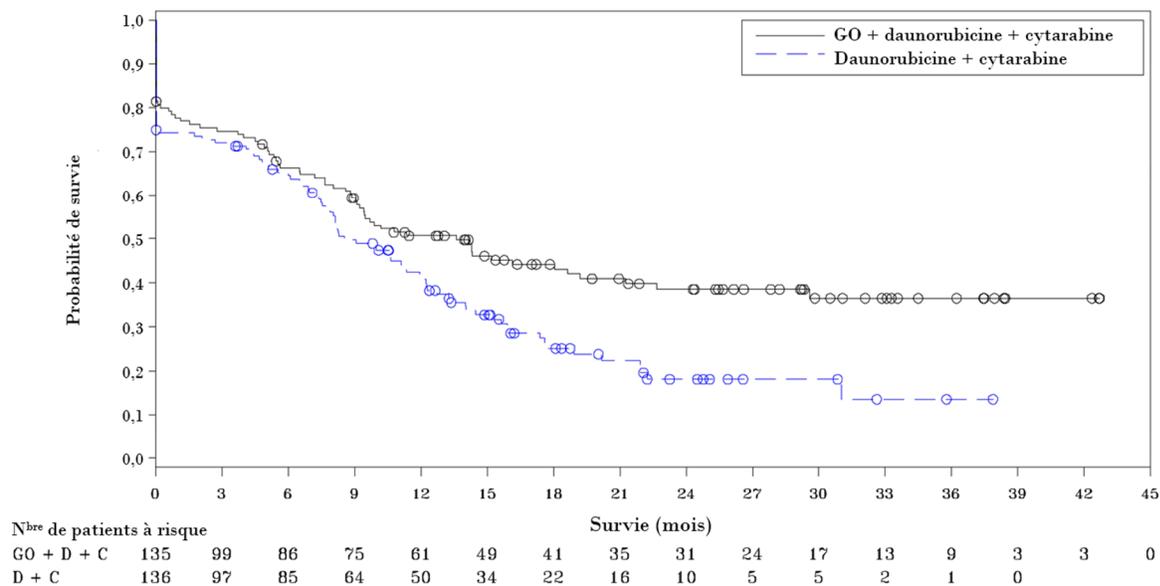
Abréviations : IC : intervalle de confiance; ITTm : en intention de traiter modifiée; n : nombre de manifestations; N : nombre de patients; RRI : rapport des risques instantanés; SG : survie globale; SSM : survie sans manifestation

a) Médiane estimée par la méthode de Kaplan-Meier; IC évalué par la méthode de Brookmeyer Crowley avec transformation bilogarithmique.

b) D'après le modèle à risques proportionnels de Cox, comparativement à l'association daunorubicine + cytarabine.

c) Valeur *p* bilatérale établie selon le test de Mantel-Haenszel.

**Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans manifestation (déterminée dans le cadre d'un examen indépendant, population ITT)**



Remarques : les cercles indiquent les données censurées.

D + C signifie daunorubicine + cytarabine.

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

Les résultats relatifs à la SSM obtenus par l'investigateur concordent avec ceux obtenus lors de l'examen indépendant (SSM médiane de 17,3 mois dans le groupe Mylotarg et de 9,5 mois dans le groupe témoin; RRI = 0,562, IC à 95 % : 0,415-0,762).

Parmi les 271 patients répartis de façon aléatoire, 100/135 (74,1 %) des patients du groupe Mylotarg et 96/136 (70,6 %) des patients du groupe témoin ont obtenu une réponse globale (définie comme CR + CRp) selon l'évaluation de l'investigateur.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Toxicité de doses multiples

Lors d'études de toxicité de doses multiples menées chez le rat et/ou chez le singe pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines, les effets toxiques importants ont touché le foie (élévation du taux d'enzymes hépatiques, altérations hépatocellulaires, hyperplasie des cellules ovoides ou des canaux biliaires et dilatation sinusoidale accompagnée d'atrophie hépatocytaire), la moelle osseuse et les organes lymphoïdes (hypocellularité), les paramètres hématologiques (diminution de la masse de

globules rouges et du nombre de leucocytes, principalement des lymphocytes), les reins (altérations tubulaires et/ou glomérulaires et protéinurie), les yeux (dégénérescence et pigmentation de l'épithélium cornéen et œdème péripapillaire du nerf optique), ainsi que les organes reproducteurs mâles (atrophie des tubes séminifères, oligospermie et atrophie des glandes mammaires) et femelles (atrophie des ovaires, des oviductes, de l'utérus et du col). Lors des études de 6 semaines, les effets sur le foie, les reins et les organes reproducteurs (mâles) des rats et sur les tissus lymphoïdes des singes se sont avérés non réversibles après une période de 4 semaines sans traitement (approximativement 3,7 et 18 fois l'exposition clinique chez l'humain pour les rats, et 7,4 et 36 fois l'exposition clinique chez l'humain pour les singes, après la deuxième dose de 9 mg/m<sup>2</sup> et après la troisième dose de 3 mg/m<sup>2</sup>, respectivement, d'après l'ASC<sub>168</sub>). Lors de l'étude de 12 semaines, les effets sur les organes reproducteurs femelles et sur les yeux observés chez le singe ont été considérés comme des effets indésirables (approximativement 193 et 322 fois l'exposition clinique chez l'humain, respectivement, après la troisième dose de 3 mg/m<sup>2</sup>, et approximativement 39 et 66 fois l'exposition clinique chez l'humain, respectivement, après la deuxième dose de 9 mg/m<sup>2</sup>, d'après l'ASC<sub>168</sub>).

### **Génotoxicité**

In vivo, le gemtuzumab ozogamicine a eu des effets clastogènes sur les cellules de moelle osseuse de souris à des doses  $\geq 22,1$  mg/m<sup>2</sup>. Ce phénomène cadre avec la capacité connue qu'ont la calichéamicine et d'autres antibiotiques antitumoraux de type énediynes de provoquer des cassures d'ADN. Le *N*-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide (la cytotoxine libérée) s'est révélé mutagène lors du test de mutation bactérienne inverse et clastogène lors du test du micronoyau sur cellules humaines TK6 réalisé in vitro.

### **Cancérogénicité**

Aucune étude officielle n'a été menée sur le potentiel cancérogène du gemtuzumab ozogamicine. Après l'administration du gemtuzumab ozogamicine à des rats pendant 6 semaines, des lésions préneoplasiques (hyperplasie minime ou légère des cellules ovoides) ont été observées dans le foie à une dose de 7,2 mg/m<sup>2</sup>/semaine (approximativement 11 et 54 fois l'exposition clinique chez l'humain après la deuxième dose de 9 mg/m<sup>2</sup> et après la troisième dose de 3 mg/m<sup>2</sup>, respectivement, d'après l'ASC<sub>168</sub>). Aucune lésion préneoplasique ou néoplasique n'a été observée chez les singes recevant des doses allant jusqu'à 22 mg/m<sup>2</sup>/semaine (approximativement 23 et 115 fois l'exposition clinique chez l'humain après la deuxième dose de 9 mg/m<sup>2</sup> et après la troisième dose de 3 mg/m<sup>2</sup>, respectivement, d'après l'ASC<sub>168</sub>). Des lésions préneoplasiques ou néoplasiques ont été observées dans le foie de rats ayant reçu d'autres conjugués anticorps-calichéamicine.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Lors de l'étude sur la fertilité des femelles, au cours de laquelle des rates traitées ont été accouplées à la fin de la période de traitement à des rats non traités, aucun effet associé au gemtuzumab ozogamicine sur la copulation ou la fertilité n'a été observé; cependant, une légère baisse du nombre de corps jaunes à une dose de 1,08 mg/m<sup>2</sup>/jour et une augmentation du taux d'embryolétalité à des doses  $\geq 0,36$  mg/m<sup>2</sup>/jour ont été observées en présence d'une toxicité maternelle. Des effets liés au gemtuzumab ozogamicine ont été observés dans l'appareil reproducteur de guenons qui avaient reçu des doses  $\geq 2,2$  mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 12 semaines (atrophie des ovaires, de l'oviducte, de l'utérus et du col; approximativement 13 et 66 fois l'exposition clinique chez l'humain après la deuxième dose

de 9 mg/m<sup>2</sup> et après la troisième dose de 3 mg/m<sup>2</sup>, respectivement, d'après l'ASC<sub>168</sub>). Les effets sur l'appareil reproducteur des guenons ont été considérés comme des effets indésirables aux doses ≥ 6,6 mg/m<sup>2</sup>/semaine (approximativement 39 et 193 fois l'exposition clinique chez l'humain après la deuxième dose de 9 mg/m<sup>2</sup> et après la troisième dose de 3 mg/m<sup>2</sup>, respectivement, d'après l'ASC<sub>168</sub>), en raison de la possibilité anticipée de perturbation ou d'interruption du cycle menstruel et donc de la fonction de reproduction.

Lors de l'étude sur la fertilité des mâles, au cours de laquelle des rats traités ont été accouplés à la fin de la période de traitement à des rates non traitées, les effets associés au gemtuzumab ozogamicine sur la fonction reproductrice des mâles, à des doses ≥ 0,12 mg/m<sup>2</sup>/jour, comprenaient la baisse du nombre de spermatogonies et de spermatoctes, la diminution du nombre de spermatides testiculaires et de la quantité de sperme épидидymaire, la vacuolisation du noyau des spermatides et/ou la formation de cellules géantes. D'autres effets ont été observés, notamment sur les testicules (doses ≥ 0,12 mg/m<sup>2</sup>/jour) et les épидидymes (doses ≥ 0,36 mg/m<sup>2</sup>/jour); à l'examen macroscopique, ces deux organes étaient de petite taille et une baisse de leur poids et de la fertilité a été notée (1,08 mg/m<sup>2</sup>/jour). Quand les rats mâles ont été accouplés de nouveau après une période de 9 semaines sans traitement, les effets sur le sperme et sur la fertilité étaient encore plus marqués, mais il y avait un rétablissement partiel du nombre de spermatogonies et de spermatoctes dans les testicules. Lors de l'étude de 6 semaines sur la toxicité du gemtuzumab ozogamicine, des effets sur les organes reproducteurs mâles (testicules, épидидymes et glandes mammaires) ont été observés à des doses ≥ 2,4 mg/m<sup>2</sup>/semaine (approximativement 3,7 et 18 fois l'exposition clinique chez l'humain après la deuxième dose de 9 mg/m<sup>2</sup> et après la troisième dose de 3 mg/m<sup>2</sup>, respectivement, d'après l'aire sous la courbe). Les effets sur les organes reproducteurs des rats mâles se sont avérés soit partiellement réversibles, soit non réversibles après une période de 4 semaines sans traitement. Lors d'une étude de toxicité chez le singe d'une durée de 6 semaines, des effets sur les organes reproducteurs des mâles, notamment sur les testicules et les épидидymes, y compris une diminution du poids moyen des testicules, ont été observés à une dose de 18 mg/m<sup>2</sup>/semaine (approximativement 17 et 81 fois l'exposition clinique chez l'humain après la deuxième dose de 9 mg/m<sup>2</sup> et après la troisième dose de 3 mg/m<sup>2</sup>, respectivement, d'après l'ASC<sub>168</sub>). Au cours de l'étude de 12 semaines menée chez le singe, les effets indésirables touchant l'appareil reproducteur des mâles parvenus à maturité sexuelle qui ont été observés à des doses ≥ 2,2 mg/m<sup>2</sup>/semaine (approximativement 13 et 66 fois l'exposition clinique chez l'humain après la deuxième dose de 9 mg/m<sup>2</sup> et après la troisième dose de 3 mg/m<sup>2</sup>, respectivement, d'après l'ASC<sub>168</sub>) étaient une dégénérescence légère ou marquée des tubes séminifères dans les testicules, la présence d'une quantité minimale ou légère de débris cellulaires dans la lumière épидидymaire, une oligospermie minimale ou légère, une dégénérescence minimale ou modérée de l'épithélium des épидидymes, une légère atrophie épithéliale, une légère ectasie canalaire, et une stase minimale ou légère du sperme dans les vésicules séminales.

Lors d'une étude sur le développement embryofœtal chez le rat, des femelles gravides ont reçu par voie intraveineuse des doses de gemtuzumab ozogamicine allant jusqu'à 1,2 mg/m<sup>2</sup>/jour durant la période d'organogenèse. Un plus petit poids fœtal, une fréquence plus élevée de côtes ondulées et une fréquence plus faible d'ossification du squelette chez les fœtus ont été observés à des doses ≥ 0,15 mg/m<sup>2</sup>/jour. Une augmentation du taux d'embryolétalité et d'anomalies morphologiques fœtales (malformations des doigts, absence de la crosse de l'aorte, anomalies des os longs des pattes antérieures, déformation des omoplates, absence d'un corps vertébral et fusion sternébrale) a été observée à une dose de 0,36 mg/m<sup>2</sup>/jour. Une augmentation du taux d'embryolétalité a également été observée en présence d'une toxicité maternelle à des doses ≥ 0,36 mg/m<sup>2</sup>/jour lors d'études sur la fertilité des femelles et le développement embryonnaire précoce. Toutes les doses ayant produit des

effets toxiques sur le développement embryofœtal ont été associées à la présence d'une toxicité maternelle. La plus faible dose ayant produit une toxicité embryofœtale chez le rat (0,15 mg/m<sup>2</sup>/jour) équivalait à 2,0 et à 9,7 fois l'exposition clinique chez l'humain après la deuxième dose de 9 mg/m<sup>2</sup> et après la troisième dose de 3 mg/m<sup>2</sup>, respectivement, d'après l'ASC<sub>168</sub>.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **MYLOTARG**<sup>MD</sup>

#### **Gemtuzumab ozogamicine pour injection**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Mylotarg** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Mylotarg** sont disponibles.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- Des effets toxiques sur le foie, y compris la maladie veino-occlusive (MVO), une affection dans laquelle des caillots de sang causent des lésions aux vaisseaux sanguins du foie.
- Un faible taux des cellules sanguines suivantes : neutrophiles, globules rouges, globules blancs, lymphocytes ou plaquettes (pouvant se manifester par les signes et les symptômes suivants : infection, fièvre, ecchymoses [bleus] qui se forment facilement et saignements).
- Le syndrome de lyse tumorale (une complication qui survient après un traitement anticancéreux et qui entraîne une augmentation des taux de potassium, d'acide urique et de phosphore ainsi qu'une diminution du taux de calcium dans le sang).
- Des réactions liées à la perfusion (pouvant se manifester par des signes et des symptômes tels que de la fièvre et des frissons pendant la perfusion de Mylotarg ou peu de temps après).

#### **Pourquoi utilise-t-on Mylotarg?**

- Mylotarg est utilisé pour le traitement d'un cancer appelé « leucémie myéloïde aiguë » (LMA), qui se caractérise par la production de globules blancs anormaux par la moelle osseuse. Mylotarg est utilisé dans le traitement des patients adultes qui sont atteints de leucémie myéloïde aiguë et qui n'ont jamais essayé d'autres traitements pour cette maladie. Mylotarg ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'un autre type de cancer appelé « leucémie promyélocytaire aiguë » (LPA).

#### **Comment Mylotarg agit-il?**

Mylotarg agit en se liant aux cellules par l'entremise de la protéine CD33, qui est présente dans les cellules touchées par la leucémie myéloïde aiguë. Une fois fixé aux cellules cancéreuses, Mylotarg libère une substance à l'intérieur de celles-ci; cette substance cible l'ADN de ces cellules et finit par les détruire.

#### **Quels sont les ingrédients de Mylotarg?**

Ingrédient médicamenteux : gemtuzumab ozogamicine

Ingrédients non médicamenteux : dextran 40; phosphate disodique anhydre; phosphate de sodium monobasique monohydraté; chlorure de sodium; saccharose

**Mylotarg se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Mylotarg se présente sous forme de poudre ou de pain lyophilisé blanc ou blanc cassé dans une fiole pour solution à perfusion. La fiole est en verre ambré de type 1 et est munie d'un bouchon de caoutchouc butyle, d'un sceau serti et d'un capuchon amovible.

**N'utilisez pas Mylotarg dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique au gemtuzumab ozogamicine ou à tout autre ingrédient de ce médicament.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Mylotarg, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :**

- avez déjà présenté un trouble ou une maladie du foie. Mylotarg pourrait causer une affection grave potentiellement mortelle appelée « maladie veino-occlusive hépatique » (MVOH), dans laquelle des caillots de sang bouchent les vaisseaux sanguins du foie et leur causent des lésions. Les signes et symptômes de la MVOH sont un gain de poids rapide, une douleur au côté droit, dans le haut de l'abdomen (le ventre), une augmentation de la taille du foie, une accumulation de liquide causant un gonflement de l'abdomen, ainsi qu'une augmentation des taux de bilirubine et/ou d'enzymes hépatiques démontrée par les analyses sanguines. Cette affection peut survenir pendant et après le traitement par Mylotarg;
- avez ou croyez avoir une infection ou de la fièvre, avez facilement des bleus ou saignez souvent du nez. Mylotarg peut entraîner un faible taux des cellules sanguines suivantes : neutrophiles (parfois accompagné de fièvre), globules rouges, globules blancs, lymphocytes ou plaquettes;
- émettez un son qui s'apparente à un sifflement aigu lorsque vous respirez (respiration sifflante), avez de la difficulté à respirer, êtes essoufflé, ou avez une toux avec ou sans mucosités, de l'urticaire, des démangeaisons, une enflure ou de la fièvre et des frissons pendant la perfusion de Mylotarg ou peu de temps après;
- présentez des symptômes touchant l'estomac et les intestins (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée), le cœur (p. ex., modification du rythme cardiaque), les reins (p. ex., diminution de la production d'urine, présence de sang dans l'urine) ainsi que les nerfs et les muscles (p. ex., spasmes, faiblesse ou crampes musculaires) pendant la perfusion de Mylotarg ou peu de temps après. Il pourrait s'agir de symptômes du syndrome de lyse tumorale, un syndrome grave qui met la vie en danger.

**Autres mises en garde**

Grossesse, allaitement et fertilité :

- Si vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir, ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.
- Vous devez éviter de devenir enceinte ou, si vous êtes un homme, de concevoir un enfant. Les femmes doivent utiliser deux méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant au moins 7 mois après avoir reçu la dernière dose. Les hommes doivent utiliser deux méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après avoir reçu la dernière dose. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous devenez enceinte ou si votre partenaire le devient pendant le traitement par ce médicament.

- Demandez conseil sur la préservation de la fertilité avant de commencer le traitement.
- Si vous avez besoin de recevoir Mylotarg, vous devrez cesser d'allaiter pendant le traitement et au moins 1 mois par la suite. Parlez-en à votre médecin.

Conduite automobile et utilisation de machines :

- Si vous ressentez une fatigue inhabituelle ou si vous avez des étourdissements ou des maux de tête (des effets secondaires très fréquents de Mylotarg), vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner des machines.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Mylotarg :**

Aucune interaction pertinente n'est connue.

**Comment Mylotarg s'administre-t-il?**

- Votre médecin déterminera la dose qui convient.
- Un médecin ou une infirmière installera un goutte-à-goutte qui permettra de vous administrer Mylotarg dans une veine (perfusion intraveineuse [i.v.]), graduellement, pendant 2 heures.
- Mylotarg est administré en association avec une chimiothérapie, aux jours 1, 4 et 7 du premier cycle du traitement d'induction.
- Si le traitement est efficace, Mylotarg peut être administré en association avec la chimiothérapie au jour 1 d'au maximum 2 cycles de consolidation.
- Votre médecin pourrait modifier votre dose de Mylotarg, interrompre le traitement temporairement ou y mettre fin définitivement si vous présentez certains effets secondaires.
- Votre médecin vous prescrira des analyses de sang au cours du traitement pour vérifier si vous avez des effets secondaires et pour évaluer votre réponse au traitement.
- Avant que vous receviez Mylotarg, on pourrait vous administrer certains médicaments (un corticostéroïde, un antihistaminique et de l'acétaminophène) afin d'atténuer les symptômes des réactions liées à la perfusion, comme la fièvre et les frissons, qui peuvent survenir pendant la perfusion de Mylotarg ou peu de temps après.

**Dose habituelle**

Votre médecin déterminera la dose qui convient.

**Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Mylotarg, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## **Dose omise**

Si vous avez manqué une dose de Mylotarg, communiquez avec votre professionnel de la santé le plus rapidement possible.

## **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Mylotarg?**

Lorsque vous prenez ou recevez Mylotarg, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, Mylotarg peut entraîner des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients.

Certains effets secondaires, qui peuvent survenir pendant ou après le traitement par Mylotarg, pourraient être graves. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre des effets secondaires graves suivants :

- Troubles du foie
- Saignements
- Infections
- Complication connue sous le nom de « syndrome de lyse tumorale »
- Réaction liée à la perfusion

Autres effets secondaires possibles

*Très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10) :*

- Infections (y compris les infections graves)
- Réduction du nombre de plaquettes (cellules qui favorisent la coagulation du sang)
- Réduction du nombre de globules blancs, ce qui peut entraîner une faiblesse générale et une tendance à faire des infections
- Réduction du nombre de globules rouges (anémie), ce qui peut entraîner de la fatigue et un essoufflement
- Hausse du taux de sucre dans le sang
- Perte d'appétit
- Maux de tête
- Battements du cœur rapides
- Saignements
- Hypotension (basse pression)
- Hypertension (haute pression)
- Essoufflement
- Vomissements
- Diarrhée
- Douleur à l'abdomen
- Maux de cœur (nausées)
- Inflammation dans la bouche
- Constipation
- Taux anormaux d'enzymes hépatiques dans le sang, ce qui peut indiquer la présence d'une lésion au foie
- Éruption cutanée

- Fièvre
- Œdème (accumulation de liquide dans les tissus, causant l'enflure des mains et des pieds)
- Fatigue
- Frissons
- Changements dans les taux de différentes enzymes dans le sang (qui peuvent être détectés dans vos analyses de sang)
- Prolongation du temps de coagulation
- Taux élevé d'acide urique dans le sang

*Fréquents (pouvant survenir chez 1 personne sur 10 ou moins) :*

- Signes d'une réaction liée à la perfusion, tels qu'une éruption cutanée, un essoufflement, de la difficulté à respirer, un serrement à la poitrine, des frissons ou de la fièvre et un mal de dos pendant ou après la perfusion de Mylotarg
- Signes d'une augmentation du volume du foie (hépatomégalie), tels qu'un gonflement du ventre
- Fonctionnement anormal du foie
- Accumulation anormale de liquide dans l'abdomen/la région de l'estomac
- Indigestion
- Inflammation de l'œsophage (conduit qui sert à avaler)
- Maladie veino-occlusive hépatique (MVOH), qui se manifeste, entre autres, par les signes d'une augmentation du volume du foie, de la douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, une coloration jaune de la peau et du blanc des yeux, une accumulation de liquide dans l'abdomen, un gain de poids, et des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique
- Coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux causée par des problèmes de foie ou de sang (jaunisse)
- Rougeur de la peau
- Démangeaisons cutanées
- Défaut de fonctionnement d'un organe

*Peu fréquents (pouvant survenir chez 1 personne sur 100 ou moins) :*

- Mauvais fonctionnement du foie
- Syndrome de Budd-Chiari, qui se manifeste, entre autres, par de la douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, un foie anormalement volumineux et/ou une accumulation de liquide dans l'abdomen associée à la formation de caillots de sang dans le foie. Les symptômes peuvent aussi comprendre des maux de cœur (nausées) et/ou des vomissements.

*Fréquence indéterminée (les données disponibles ne permettent pas de l'établir) :*

- Pneumonie interstitielle (inflammation des poumons qui provoque de la toux et de la difficulté à respirer)
- Inflammation de l'intestin associée à un faible nombre de globules blancs
- Inflammation de la vessie provoquant des saignements urinaires

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
Saignements (réduction du nombre de plaquettes, les cellules qui favorisent la coagulation du sang) : si vous vous faites des bleus facilement ou saignez du nez régulièrement, si vous avez des selles noires, si vous crachez du sang en toussant ou s'il y a du sang dans vos crachats, ou si vous notez un changement dans votre état mental		√	
Infections (réduction du nombre des globules blancs appelés « neutrophiles ») : une faiblesse générale et une tendance à faire des infections peuvent en découler		√	
<b>FRÉQUENT</b>			
Réactions liées à la perfusion : telles qu'une éruption cutanée, un essoufflement, de la difficulté à respirer, un serrement à la poitrine, des frissons ou de la fièvre, et un mal de dos pendant ou après la perfusion de Mylotarg		√	
Syndrome de lyse tumorale : si vous présentez des étourdissements, une diminution de la quantité d'urine, de la confusion, des vomissements, des nausées, de l'enflure, un essoufflement ou des battements cardiaques anormaux		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Problèmes de foie (une maladie potentiellement mortelle appelée « maladie veino-occlusive hépatique ») : la maladie se manifeste, entre autres, par les signes d'une augmentation du volume du foie, de la douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, une coloration jaune de la peau et du blanc des yeux, une accumulation de liquide dans l'abdomen, un gain de poids, et des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## **Conservation**

### Fiole non ouverte

Conserver au réfrigérateur (2-8 °C). Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger le produit de la lumière.

Mylotarg sera préparé dans un contenant à perfusion par un pharmacien, puis livré au professionnel de la santé qui vous administrera le médicament par perfusion intraveineuse à l'hôpital.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la fiole et sur la boîte (après la mention « EXP »). La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Aucun médicament ne doit être jeté dans les eaux d'égout ni dans les ordures ménagères. Demandez à votre médecin comment vous défaire des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures ont pour but de protéger l'environnement.

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

### **Pour en savoir plus sur Mylotarg :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.pfizer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 2 février 2023.