

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kadcyla 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Kadcyla 160 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kadcyla 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de trastuzumab emtansine. Après reconstitution, un flacon de 5 mL de solution contient 20 mg/mL de trastuzumab emtansine (voir rubrique 6.6).

Kadcyla 160 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 160 mg de trastuzumab emtansine. Après reconstitution, un flacon de 8 mL de solution contient 20 mg/mL de trastuzumab emtansine (voir rubrique 6.6).

Le trastuzumab emtansine est un anticorps conjugué qui contient du trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 produit par une culture de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois), lié de façon covalente au DM1, un inhibiteur de microtubules, grâce à l'agent de liaison thioéther stable MCC (4-[N-maleimidométhyl] cyclohexane-1-carboxylate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein précoce

Kadcyla, en monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.

Cancer du sein métastatique

Kadcyla, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résecable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.

4.2 Posologie et mode d'administration

Kadcyla doit être prescrit uniquement par un médecin et administré en perfusion intraveineuse sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de patients atteints de cancer (c'est-à-dire prêt à prendre en charge des réactions allergiques/anaphylactiques liées à la perfusion et dans un environnement où un équipement complet de réanimation est immédiatement disponible (voir rubrique 4.4)).

Les patients traités avec le trastuzumab emtansine doivent présenter un statut tumoral HER2 positif, défini par un score 3+ par immunohistochimie (IHC) ou un ratio $\geq 2,0$ par hybridation in situ (HIS) ou par hybridation in situ en fluorescence (FISH), déterminé par un dispositif médical de Diagnostic In Vitro (DIV) marqué CE. Si un DIV marqué CE n'est pas disponible, le statut HER2 doit être déterminé par une méthode alternative validée.

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon afin de s'assurer que le médicament préparé et administré est Kadcyla (trastuzumab emtansine) et non un autre médicament contenant du trastuzumab (par ex. trastuzumab ou trastuzumab déruxtécán).

Posologie

La dose recommandée de trastuzumab emtansine est de 3,6 mg/kg de poids corporel administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours).

La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 90 minutes après la fin de la perfusion initiale pour des symptômes de fièvre, frissons ou d'autres réactions liées à la perfusion. Le site de perfusion doit être étroitement surveillé pour détecter une possible infiltration sous-cutanée pendant l'administration. Des cas d'atteinte épidermique ou de nécrose retardées suite à une extravasation ont été observés depuis la commercialisation (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Si la perfusion précédente a été bien tolérée, les doses suivantes de trastuzumab emtansine peuvent être administrées en perfusions de 30 minutes. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 30 minutes après la fin de la perfusion.

La vitesse de perfusion du trastuzumab emtansine doit être diminuée ou la perfusion doit être interrompue si le patient développe des symptômes liés à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8). Le traitement par trastuzumab emtansine doit être arrêté en cas de réactions liées à la perfusion menaçant le pronostic vital.

Durée du traitement

Cancer du sein précoce

Les patients doivent recevoir le traitement pendant une période totale de 14 cycles, sauf en cas de rechute de la maladie ou de survenue d'une toxicité non contrôlable.

Cancer du sein métastatique

Les patients doivent recevoir le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou survenue d'une toxicité non contrôlable.

Modification de dose

Le traitement des réactions indésirables symptomatiques peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par trastuzumab emtansine conformément aux recommandations présentées ci-dessous et dans les tableaux 1 et 2.

La dose de trastuzumab emtansine ne doit pas être ré-augmentée après qu'une réduction de dose ait été effectuée.

Tableau 1 Schéma de réduction de dose

Schéma de réduction de dose (la dose initiale est de 3,6 mg/kg)	Dose à administrer
Première réduction de dose	3 mg/kg
Deuxième réduction de dose	2,4 mg/kg
Nécessité d'une réduction de dose supplémentaire	Arrêt du traitement

Tableau 2 Recommandations de modification de dose

Modifications de dose dans le cancer du sein précoce		
Effet indésirable	Sévérité	Modification du traitement
Thrombocytopénie	Grade 2-3 le jour de traitement prévu (25 000 à < 75 000/mm ³)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de plaquettes ne revienne à un grade ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), puis reprendre le traitement au même niveau de dose. Si un patient nécessite 2 reports de traitement en raison d'une thrombocytopénie, envisager de réduire la dose d'un niveau.
	Grade 4 à tout moment (< 25 000/mm ³)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de plaquettes ne revienne à un grade ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	Grade 2-3 (> 3,0 à ≤ 20 × la LSN le jour de traitement prévu)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux d'ALAT ne revienne à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 4 (> 20 × la LSN à tout moment)	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)	Grade 2 (> 3,0 à ≤ 5 × la LSN le jour de traitement prévu)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux d'ASAT ne revienne à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement au même niveau de dose.
	Grade 3 (> 5 à ≤ 20 × la LSN le jour de traitement prévu)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux d'ASAT ne revienne à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 4 (> 20 × la LSN à tout moment)	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Hyperbilirubinémie	BILIT > 1,0 à ≤ 2,0 × la LSN le jour de traitement prévu	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de bilirubine totale ne revienne à ≤ 1,0 × la LSN, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	BILIT > 2 × la LSN à tout moment	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.

Atteinte hépatique médicamenteuse (DILI)	Transaminases sériques > 3 x la LSN et bilirubine totale concomitante > 2 x la LSN	Arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine en l'absence d'autre cause probable de l'élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine, par ex. métastases hépatiques ou médicament concomitant.
Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)	Tous grades	Arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Neuropathie périphérique	Grade 3-4	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant amélioration jusqu'à un grade ≤ 2.
Dysfonctionnement ventriculaire gauche	FEVG < 45 %	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. Si une FEVG < 45 % est confirmée, arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
	FEVG 45 % à < 50 % et diminution ≥ 10 points de la valeur initiale*	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG reste < 50 % et n'est pas revenue à < 10 points de la valeur initiale, arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
	FEVG 45 % à < 50 % et diminution < 10 points de la valeur initiale*	Continuer le traitement avec le trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines.
	FEVG ≥ 50 %	Continuer le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Insuffisance cardiaque	ICC symptomatique, DSVG de grade 3-4 ou insuffisance cardiaque de grade 3-4 ou insuffisance cardiaque de grade 2 accompagnée d'une FEVG < 45 %	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Toxicité pulmonaire	Pneumopathie interstitielle diffuse ou pneumopathie	Arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Pneumopathie radique	Grade 2	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine en l'absence de résolution avec le traitement standard.
	Grade 3-4	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Modifications de dose dans le cancer du sein métastatique		
Effet indésirable	Sévérité	Modification du traitement
Thrombocytopénie	Grade 3 (25 000 à < 50 000/mm ³)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de plaquettes ne revienne à un grade ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), puis reprendre le traitement au même niveau de dose.
	Grade 4 (< 25 000/mm ³)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de plaquettes ne revienne à un grade ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.

Augmentation des transaminases (ASAT/ALAT)	Grade 2 ($> 2,5$ à $\leq 5 \times$ la LSN)	Continuer le traitement au même niveau de dose.
	Grade 3 (> 5 à $\leq 20 \times$ la LSN)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux d'ASAT/ALAT ne revienne à un grade ≤ 2 , puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 4 ($> 20 \times$ la LSN)	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Hyperbilirubinémie	Grade 2 ($> 1,5$ à $\leq 3 \times$ la LSN)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de bilirubine totale ne revienne à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement au même niveau de dose.
	Grade 3 (> 3 à $\leq 10 \times$ la LSN)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de bilirubine totale ne revienne à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 4 ($> 10 \times$ la LSN)	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Atteinte hépatique médicamenteuse (DILI)	Transaminases sériques $> 3 \times$ la LSN et bilirubine totale concomitante $> 2 \times$ la LSN	Arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine en l'absence d'autre cause probable de l'élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine, par ex. métastases hépatiques ou médicament concomitant.
Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)	Tous grades	Arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Dysfonctionnement ventriculaire gauche	ICC symptomatique	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
	FEVG < 40 %	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. Si une FEVG < 40 % est confirmée, arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
	FEVG 40 % à ≤ 45 % et diminution ≥ 10 points de la valeur initiale	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG n'est pas revenue à < 10 points de la valeur initiale, arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
	FEVG 40 % à ≤ 45 % et diminution < 10 points de la valeur initiale	Continuer le traitement avec le trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines.
	FEVG > 45 %	Continuer le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Neuropathie périphérique	Grade 3-4	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant amélioration jusqu'à un grade ≤ 2 .
Toxicité pulmonaire	Pneumopathie interstitielle diffuse ou pneumopathie	Arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine.

ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; ICC = insuffisance cardiaque congestive ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; DSVG = dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche ; BILIT = bilirubine totale ; LSN = limite supérieure de la normale

* Avant le début du traitement par le trastuzumab emtansine.

Oubli ou retard de dose

Si une dose programmée n'est pas administrée, elle doit être administrée dès que possible, sans attendre le prochain cycle prévu. Le calendrier d'administration doit être modifié afin de maintenir un intervalle de 3 semaines entre les doses. La dose suivante doit être administrée conformément aux recommandations de posologie ci-dessus.

Neuropathie périphérique

Le traitement avec le trastuzumab emtansine doit être interrompu de façon temporaire chez les patients présentant une neuropathie périphérique de grade 3 ou 4 jusqu'à amélioration à un grade ≤ 2 . Lors de la reprise du traitement, une réduction de dose peut être envisagée selon le schéma de réduction de dose (voir tableau 1).

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation de dose n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données sont insuffisantes pour établir la sécurité et l'efficacité chez les patients âgés de 75 ans et plus du fait des données limitées dans ce sous-groupe. Cependant, chez les patients âgés de 65 ans et plus, une analyse d'un sous-groupe de 345 patients de l'étude MO28231 montre une tendance à des incidences plus élevées d'effets indésirables de grade 3, 4 et 5, d'effets indésirables graves et d'effets indésirables conduisant à un arrêt ou une interruption du traitement, mais avec une incidence similaire d'effets indésirables de grade 3 et plus classés comme liés au médicament.

Une analyse pharmacocinétique de population montre que l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du trastuzumab emtansine (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose initiale n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Le besoin potentiel d'une adaptation de dose chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ne peut être déterminé en raison de l'insuffisance des données. Par conséquent, les patients avec une insuffisance rénale sévère doivent être étroitement surveillés.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose initiale n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le trastuzumab emtansine n'a pas été étudié chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère. Le traitement des patients insuffisants hépatiques doit être initié avec précaution en raison de l'hépatotoxicité observée avec le trastuzumab emtansine (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'existe pas d'utilisation justifiée dans la population pédiatrique dans l'indication de cancer du sein.

Mode d'administration

Kadcyla est à administrer par voie intraveineuse. Le trastuzumab emtansine doit être reconstitué et dilué par un professionnel de santé et administré en perfusion intraveineuse. Il ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon afin de s'assurer que le médicament préparé et administré est Kadcyra (trastuzumab emtansine) et non un autre médicament contenant du trastuzumab (par ex. trastuzumab ou trastuzumab déruxtécan).

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie ou diminution du taux de plaquettes a été fréquemment rapportée avec le trastuzumab emtansine et a été la réaction indésirable la plus fréquente conduisant à un arrêt du traitement, une réduction de dose et une interruption du traitement (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques, l'incidence et la sévérité de la thrombocytopénie étaient plus élevées chez les patients asiatiques (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de mesurer le taux de plaquettes avant chaque administration de trastuzumab emtansine. Les patients avec une thrombocytopénie ($\leq 100\ 000/\text{mm}^3$) et les patients sous traitement anticoagulant (par ex. la warfarine, l'héparine, les héparines de bas poids moléculaire) doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par trastuzumab emtansine. Le trastuzumab emtansine n'a pas été étudié chez les patients avec un taux de plaquettes $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ avant l'initiation du traitement. En cas de diminution du taux de plaquettes à un grade ≥ 3 ($< 50\ 000/\text{mm}^3$), le trastuzumab emtansine ne doit pas être administré jusqu'à ce que le taux de plaquette revienne à un grade 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) (voir rubrique 4.2).

Hémorragie

Des cas d'évènements hémorragiques incluant des hémorragies du système nerveux central, de l'appareil respiratoire et gastro-intestinales, ont été rapportés pendant le traitement par trastuzumab emtansine. Une issue fatale a été rapportée pour certains de ces événements hémorragiques. Parmi les cas observés, certains patients avaient une thrombocytopénie ou recevaient un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, d'autres n'avaient aucun facteur de risque supplémentaire connu. Ces produits doivent être utilisés avec précaution et une surveillance supplémentaire doit être envisagée lorsque leur utilisation concomitante est médicalement nécessaire.

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité, principalement sous la forme d'une augmentation asymptomatique des concentrations des transaminases sériques (grade 1-4), a été observée pendant le traitement avec le trastuzumab emtansine dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Les augmentations des transaminases étaient généralement transitoires avec un pic au jour 8 suivant l'administration du traitement et une amélioration ultérieure à un grade 1 ou inférieur avant le cycle suivant. Un effet cumulatif sur les transaminases a également été observé (la proportion de patients avec des taux d'ASAT/ALAT anormaux de grade 1-2 augmente avec les cycles successifs).

Dans la majorité des cas, les patients avec des taux de transaminases élevés ont présenté une amélioration à un grade 1 ou à des valeurs normales dans les 30 jours suivant la dernière dose de trastuzumab emtansine (voir rubrique 4.8).

Des troubles hépatobiliaires graves, incluant des cas d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie, dont des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse avec une issue fatale, ont été observés chez des patients traités avec le trastuzumab emtansine. Les cas observés présentaient des facteurs de confusion, sous la forme de comorbidités et/ou de médicaments concomitants ayant un potentiel hépatotoxique connu.

La fonction hépatique doit être surveillée avant l'initiation du traitement et avant chaque administration. Les patients présentant une augmentation du taux d'ALAT initial (par ex. en raison de métastases hépatiques) peuvent être prédisposés à une atteinte hépatique avec un risque plus élevé d'évènement hépatique de grade 3-5 ou d'élévation des paramètres hépatiques fonctionnels. Des réductions de dose ou un arrêt du traitement en raison d'une augmentation des transaminases sériques et de la bilirubine totale sont précisées à la rubrique 4.2.

Des cas d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie ont été identifiés à partir de biopsies hépatiques chez des patients traités avec le trastuzumab emtansine. L'HNR est une maladie rare du foie caractérisée par une transformation bénigne et étendue du parenchyme hépatique en petits nodules régénératifs. L'HNR peut conduire à une hypertension portale non cirrhotique. Le diagnostic d'HNR peut être uniquement confirmé par histopathologie. Une HNR doit être évoquée chez tous les patients présentant des symptômes cliniques d'hypertension portale et/ou un scanner hépatique compatible avec un tableau de cirrhose, mais avec des taux de transaminases normales et sans autre manifestation de cirrhose. En cas de diagnostic d'HNR, le traitement avec le trastuzumab emtansine doit être définitivement arrêté.

Le trastuzumab emtansine n'a pas été étudié chez les patients ayant des transaminases sériques $> 2,5$ x la LSN ou une bilirubine totale $> 1,5$ x la LSN avant l'initiation du traitement. Chez les patients avec des transaminases sériques > 3 x la LSN et une bilirubine totale > 2 x la LSN, le traitement doit être définitivement arrêté. Le traitement des patients insuffisants hépatiques doit être initié avec précaution (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Neurotoxicité

Une neuropathie périphérique, principalement de grade 1 et de type sensoriel, a été rapportée dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine. Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique présentant initialement une neuropathie périphérique de grade ≥ 3 et ceux atteints d'un cancer du sein précoce présentant initialement une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 ont été exclus des études cliniques. Le traitement par trastuzumab emtansine doit être interrompu de façon temporaire chez les patients présentant une neuropathie périphérique de grade 3 ou 4 jusqu'à résolution des symptômes ou amélioration à un grade ≤ 2 . Les patients doivent être cliniquement surveillés de façon permanente pour des signes/symptômes de neurotoxicité.

Dysfonctionnement ventriculaire gauche

Les patients traités avec le trastuzumab emtansine présentent un risque accru de développer un dysfonctionnement ventriculaire gauche. Une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 40 % a été observée chez des patients traités avec le trastuzumab emtansine et par conséquent, il existe un risque potentiel d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque généraux d'évènement cardiaque et ceux identifiés dans les études cliniques du cancer du sein en adjuvant avec un traitement par trastuzumab incluent un âge avancé (> 50 ans), des valeurs de FEVG initiales faibles (< 55 %), des valeurs de FEVG faibles avant ou après l'utilisation de paclitaxel en situation adjuvante, un traitement antérieur ou concomitant avec des médicaments antihypertenseurs, un traitement antérieur avec une anthracycline et un indice de masse corporelle élevé (> 25 kg/m²).

Un test standard de la fonction cardiaque (échocardiogramme ou scintigraphie cardiaque (MUGA)) doit être réalisé avant l'initiation du traitement et également à intervalles réguliers (par ex. tous les trois mois) au cours du traitement. L'administration doit être retardée ou le traitement arrêté si nécessaire en cas de dysfonctionnement ventriculaire gauche (voir rubrique 4.2).

Dans les études cliniques, les patients avaient initialement une FEVG ≥ 50 %. Les patients avec un antécédent d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), une arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement, un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable au cours des 6 mois précédant la randomisation ou une dyspnée de repos liée au stade avancé de la maladie ont été exclus des études cliniques.

Des évènements de diminution de la FEVG > 10 points de la valeur initiale et/ou d'ICC ont été observés dans une étude observationnelle en situation de vie réelle (BO39807) chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique avec une FEVG à l'état initial de 40 - 49 %. La décision d'administrer le trastuzumab emtansine chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique avec une FEVG faible doit être prise seulement après une évaluation attentive du rapport bénéfices/risques et la fonction cardiaque doit être étroitement surveillée chez ces patients (voir rubrique 4.8).

Toxicité pulmonaire

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse, incluant des cas de pneumopathie, dont certains conduisant à un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou à une issue fatale, ont été rapportés dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine (voir rubrique 4.8). Les signes et les symptômes comprennent dyspnée, toux, fatigue et infiltrats pulmonaires.

Il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine chez les patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse ou une pneumopathie, à l'exception d'une pneumopathie radique en situation adjuvante, auquel cas le trastuzumab emtansine doit être arrêté définitivement en cas de grade ≥ 3 ou de grade 2 ne répondant pas au traitement standard (voir rubrique 4.2).

Les patients ayant une dyspnée de repos en relation avec des complications liées au stade avancé de la maladie, à des facteurs de co-morbidité ainsi que ceux recevant une radiothérapie pulmonaire concomitante, peuvent présenter un risque accru d'évènements indésirables pulmonaires.

Réactions liées à la perfusion

Le traitement par trastuzumab emtansine n'a pas été étudié chez les patients ayant arrêté définitivement le traitement par trastuzumab en raison de réactions liées à la perfusion. Le traitement n'est pas recommandé chez ces patients. Les patients doivent être étroitement surveillés pour des réactions liées à la perfusion, en particulier au cours de la première perfusion.

Des réactions liées à la perfusion (dues à la libération de cytokines), caractérisées par un ou plusieurs des symptômes suivants, ont été rapportées : bouffées de chaleur, frissons, fièvre, dyspnée, hypotension, râles sibilants, bronchospasme et tachycardie. En général, ces symptômes n'étaient pas sévères (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients, ces réactions se sont résolues en quelques heures à un jour après la fin de la perfusion. Le traitement doit être interrompu chez les patients présentant des réactions liées à la perfusion sévères jusqu'à ce que les signes et les symptômes soient résolus. La possibilité de reprise du traitement doit être envisagée en fonction de l'évaluation clinique de la sévérité de la réaction. Le traitement doit être définitivement arrêté en cas de réaction liée à la perfusion menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.2).

Réactions d'hypersensibilité

Le traitement par trastuzumab emtansine n'a pas été étudié chez les patients ayant arrêté définitivement leur traitement par trastuzumab en raison d'une hypersensibilité. Le traitement par trastuzumab emtansine n'est pas recommandé chez ces patients.

Les patients doivent être étroitement surveillés pour des réactions allergiques/d'hypersensibilité qui peuvent présenter le même tableau clinique qu'une réaction liée à la perfusion. Des réactions anaphylactiques graves ont été observées dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine. Les médicaments utilisés pour traiter ces réactions, ainsi qu'un équipement d'urgence, doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. En cas de réaction d'hypersensibilité vraie (dont la sévérité augmente avec les perfusions successives), le traitement par trastuzumab emtansine doit être définitivement arrêté.

Réactions au site d'injection

Une extravasation du trastuzumab emtansine durant l'injection intraveineuse peut générer une douleur locale. Exceptionnellement, des cas de lésions tissulaires sévères et de nécrose épidermique peuvent

survenir. En cas d'extravasation, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le patient doit être examiné régulièrement car une nécrose peut survenir dans les jours ou les semaines après la perfusion.

Teneur en sodium des excipients

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

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

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée.

Des études de métabolisme *in vitro* dans des microsomes hépatiques humains suggèrent que le DM1, un composant du trastuzumab emtansine, est principalement métabolisé par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A5. L'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par ex., kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, téliithromycine et voriconazole) avec le trastuzumab emtansine doit être évitée en raison d'une potentielle augmentation de l'exposition au DM1 et de la toxicité. Il faut envisager un médicament alternatif sans ou avec un potentiel d'inhibition du CYP3A4 minimal. Si l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 est inévitable, il faut si possible envisager de retarder le traitement par trastuzumab emtansine jusqu'à ce que les puissants inhibiteurs du CYP3A4 aient été éliminés de la circulation (environ 3 demi-vies d'élimination des inhibiteurs). Si un puissant inhibiteur du CYP3A4 est administré de façon concomitante et que le traitement par trastuzumab emtansine ne peut être retardé, les patients doivent être étroitement surveillés pour des réactions indésirables.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez l'homme et la femme

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par trastuzumab emtansine et pendant 7 mois après la dernière dose de trastuzumab emtansine. Les patients masculins ou leurs partenaires féminines doivent également utiliser une contraception efficace.

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du trastuzumab emtansine chez la femme enceinte. Le trastuzumab, un composant du trastuzumab emtansine, peut avoir un effet délétère sur le fœtus ou entraîner sa mort lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Depuis sa commercialisation, des cas d'oligohydramnios, certains associés à une hypoplasie pulmonaire fatale, ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant du trastuzumab. Les études de la maytansine chez l'animal, une entité chimique apparentée au DM1 et de la même classe des maytansinoïdes, suggèrent que le DM1, le composant cytotoxique du trastuzumab emtansine inhibiteur des microtubules, pourrait être tératogène et potentiellement embryotoxique (voir rubrique 5.3).

L'administration du trastuzumab emtansine aux femmes enceintes n'est pas recommandée et les femmes doivent être informées de la possibilité d'atteinte du fœtus avant qu'elles ne soient enceintes. En cas de grossesse, les femmes doivent immédiatement contacter leur médecin. Si une femme enceinte est traitée par trastuzumab emtansine, une surveillance étroite par une équipe multidisciplinaire est recommandée.

Allaitement

Chez la femme, le passage du trastuzumab emtansine dans le lait maternel n'est pas connu. Etant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel et en raison du risque de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités, les femmes doivent arrêter l'allaitement avant le

début du traitement par trastuzumab emtansine. Les femmes peuvent débuter l'allaitement 7 mois après la fin du traitement.

Fertilité

Aucune étude toxicologique sur la reproduction et le développement n'a été menée avec le trastuzumab emtansine.

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

Le trastuzumab emtansine a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'impact des réactions indésirables rapportées comme la fatigue, les céphalées, les vertiges et une vision floue sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est pas connu. Les patients présentant des réactions liées à la perfusion (bouffées de chaleur, frissons, fièvre, dyspnée, hypotension, râles sibilants, bronchospasme et tachycardie) devront être avertis de s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité du trastuzumab emtansine a été évaluée chez 2 611 patients atteints d'un cancer du sein dans les études cliniques. Dans cette population de patients :

- les réactions indésirables graves les plus fréquentes (> 0,5 % des patients) étaient : hémorragie, fièvre, thrombocytopénie, dyspnée, douleurs abdominales, douleurs musculosquelettiques et vomissements.
- les réactions indésirables les plus fréquentes (≥ 25 %) avec le trastuzumab emtansine étaient : nausées, fatigue, douleurs musculosquelettiques, hémorragie, céphalées, augmentation des transaminases, thrombocytopénie et neuropathie périphérique. La majorité des réactions indésirables rapportées était d'une sévérité de grade 1 ou 2.
- les réactions indésirables de grade ≥ 3 selon les critères Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute (NCI-CTCAE) les plus fréquentes (> 2 %) étaient : thrombocytopénie, augmentation des transaminases, anémie, neutropénie, fatigue et hypokaliémie.

Tableau des réactions indésirables

Les réactions indésirables chez 2 611 patients traités avec le trastuzumab emtansine sont présentées dans le tableau 3. Les réactions indésirables sont listées ci-dessous selon la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes et les catégories de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence et de classe de systèmes d'organes, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité. Les réactions indésirables ont été rapportées selon les critères NCI-CTCAE pour l'évaluation de la toxicité.

Tableau 3 Tableau des réactions indésirables chez les patients traités par trastuzumab entansine dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection urinaire		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie, anémie	Neutropénie, leucopénie	
Affections du système immunitaire		Réaction d'hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypokaliémie	
Affections psychiatriques	Insomnie		
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique, céphalées	Vertiges, dysgueusie, troubles de la mémoire	
Affections oculaires		Sécheresse oculaire, conjonctivite, vision floue, augmentation du larmoiement	
Affections cardiaques		Dysfonctionnement ventriculaire gauche	
Affections vasculaires	Hémorragie	Hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis, toux, dyspnée		Pneumopathie (pneumopathie interstitielle diffuse)
Affections gastro-intestinales	Stomatite, diarrhée, vomissements, nausées, constipation, sécheresse buccale, douleurs abdominales	Dyspepsie, saignement gingival	
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la bilirubine sanguine	Hépatotoxicité, insuffisance hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative, hypertension portale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, alopecie, trouble unguéal, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, urticaire	
Affections musculosquelettiques et systémiques	Douleurs musculosquelettiques, arthralgie, myalgie		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre, asthénie	Œdème périphérique, frissons	Extravasation au site d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Réactions liées à la perfusion	Pneumopathie radique

Le tableau 3 présente les données groupées de la période totale de traitement dans les études cliniques dans le cancer du sein métastatique (N = 1871 ; le nombre médian de cycles de trastuzumab emtansine était de 10) et dans l'étude clinique KATHERINE (N = 740 ; le nombre médian de cycles était de 14).

Description de réactions indésirables spécifiques

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie ou une diminution du taux de plaquettes ont été rapportées chez 24,9 % des patients dans les études cliniques dans le cancer du sein métastatique avec le trastuzumab emtansine et a été la réaction indésirable la plus fréquente conduisant à un arrêt du traitement (2,6 %). Une thrombocytopénie a été rapportée chez 28,5 % des patients dans les études cliniques dans le cancer du sein précoce avec le trastuzumab emtansine et a été la réaction indésirable la plus rapportée tous grades confondus et pour les grades ≥ 3 , ainsi que la réaction indésirable ayant menée au plus grand nombre d'arrêts de traitement (4,2 %), d'interruptions de traitement et de réductions de doses. La majorité des patients a présenté des événements de grade 1 ou 2 ($\geq 50\ 000/\text{mm}^3$), avec un nadir survenant jusqu'au jour 8 et revenant généralement à un grade 0 ou 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) avant la dose programmée suivante. Dans les études cliniques, l'incidence et la sévérité de la thrombocytopénie étaient plus élevées chez les patients asiatiques. Indépendamment de la race, l'incidence des événements de grade 3 ou 4 ($< 50\ 000/\text{mm}^3$) était de 8,7 % chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique traités avec le trastuzumab emtansine et de 5,7 % chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce. Pour les modifications de dose en cas de thrombocytopénie, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Hémorragie

Des événements hémorragiques ont été rapportés chez 34,8 % des patients dans les études cliniques dans le cancer du sein métastatique avec le trastuzumab emtansine et l'incidence des événements hémorragiques sévères (grade ≥ 3) a été de 2,2 %. Des événements hémorragiques ont été rapportés chez 29 % des patients atteints d'un cancer du sein précoce et l'incidence des événements hémorragiques sévères (grade ≥ 3) a été de 0,4 %, dont un événement de grade 5. Parmi les cas observés, certains patients avaient une thrombocytopénie ou recevaient également un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, d'autres n'avaient aucun facteur de risque supplémentaire connu. Des événements hémorragiques avec une issue fatale ont été observés pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique comme pour ceux atteints d'un cancer du sein précoce.

Augmentation des transaminases (ASAT/ALAT)

Une augmentation des transaminases sériques (grade 1 - 4) a été observée pendant le traitement par trastuzumab emtansine dans les études cliniques (voir rubrique 4.4). L'élévation des transaminases était généralement transitoire. Un effet cumulatif du trastuzumab emtansine sur les transaminases a été observé, avec généralement un retour à la normale après l'arrêt du traitement. Des augmentations des transaminases ont été rapportées chez 24,2 % des patients dans les études cliniques dans le cancer du sein métastatique. Des augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez respectivement 4,2 % et 2,7 % des patients atteints d'un cancer du sein métastatique et sont généralement survenues dans les premiers cycles du traitement (1 - 6). Des augmentations des transaminases ont été rapportées chez 32,4 % des patients atteints d'un cancer du sein précoce. Des augmentations des transaminases de grade 3 et 4 ont été rapportées chez 1,5 % des patients atteints d'un cancer du sein précoce. En général, la survenue d'événements hépatiques de grade ≥ 3 n'était pas associée à une détérioration de l'état clinique. Les valeurs de suivi ultérieures tendaient à montrer une amélioration à des intervalles autorisant le patient à continuer l'étude et à continuer à recevoir le

traitement de l'étude à la même dose ou à une dose réduite. Aucune relation n'a été observée entre l'exposition au trastuzumab emtansine (AUC), la concentration sérique maximale de trastuzumab emtansine (C_{max}), l'exposition totale au trastuzumab (AUC) ou la C_{max} du DM1 et l'augmentation des transaminases. Pour les modifications de dose en cas d'augmentation des transaminases, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Dysfonctionnement ventriculaire gauche

Un dysfonctionnement ventriculaire gauche a été rapporté chez 2,2 % des patients atteints d'un cancer du sein métastatique dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine. La majorité des événements était une diminution de la FEVG de grade 1 ou 2 asymptomatique. Des événements de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 0,4 % des patients atteints d'un cancer du sein métastatique. Dans une étude observationnelle (BO39807), environ 22 % (7 sur 32) des patients atteints d'un cancer du sein métastatique débutant un traitement par trastuzumab emtansine avec une FEVG de 40 - 49 % à l'état initial, ont présenté une diminution de la FEVG > 10 points de la valeur initiale et/ou une insuffisance cardiaque congestive (ICC) ; la plupart de ces patients présentaient d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Un dysfonctionnement ventriculaire gauche est survenu chez 3,0 % des patients atteints d'un cancer du sein précoce, avec un grade 3 ou 4 chez 0,5 % des patients. Pour les modifications de dose en cas de diminution de la FEVG, voir le tableau 2 à la rubrique 4.2 et la rubrique 4.4.

Neuropathie périphérique

Une neuropathie périphérique, principalement de grade 1 et à prédominance sensorielle, a été rapportée dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine. Chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, l'incidence globale des neuropathies périphériques était de 29,0 % et de 8,6 % pour les grades ≥ 2 . Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, l'incidence globale était de 32,3 % et de 10,3 % pour les grades ≥ 2 .

Réactions liées à la perfusion

Les réactions liées à la perfusion sont caractérisées par un ou plusieurs des symptômes suivants : bouffées de chaleur, frissons, fièvre, dyspnée, hypotension, râles sibilants, bronchospasme et tachycardie. Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 4,0 % des patients dans les études cliniques dans le cancer du sein métastatique avec le trastuzumab emtansine, avec six événements de grade 3 et aucun événement de grade 4 rapportés. Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 1,6 % des patients atteints d'un cancer du sein précoce, sans aucun événement de grade 3 ou 4 rapporté. Les réactions liées à la perfusion se sont résolues en quelques heures à un jour après la fin de la perfusion. Aucun effet de dose n'a été observé dans les études cliniques. Pour les modifications de dose en cas de réactions liées à la perfusion, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Réactions d'hypersensibilité

Une hypersensibilité a été rapportée chez 2,6 % des patients dans les études cliniques dans le cancer du sein métastatique avec le trastuzumab emtansine, avec un événement de grade 3 et un événement de grade 4 rapportés. Une hypersensibilité a été rapportée chez 2,7 % des patients atteints d'un cancer du sein précoce, avec un grade 3 ou 4 chez 0,4 % des patients. Généralement, la majorité des réactions d'hypersensibilité était d'une sévérité légère ou modérée et s'est résolue après traitement. Pour les modifications de dose en cas de réactions d'hypersensibilité, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réponse immunitaire au trastuzumab emtansine. Un total de 1 243 patients issus de sept études cliniques a été testé à plusieurs intervalles de temps pour des anticorps anti-médicament au trastuzumab emtansine. Après administration du trastuzumab emtansine, 5,1 % (63/1 243) des patients ont été testés positifs pour des anticorps anti-trastuzumab emtansine à un ou plusieurs intervalles de temps post-administration. Dans les études de phases I et II, 6,4 % (24/376) des patients ont été testés positifs pour des anticorps anti-trastuzumab emtansine. Dans l'étude EMILIA (TDM4370g/BO21977), 5,2 % (24/466) des patients ont été testés positifs pour des anticorps anti-trastuzumab emtansine, dont 13 étaient également positifs pour des anticorps neutralisants. Dans l'étude KATHERINE (BO27938), 3,7 % (15/401) des patients ont été testés positifs pour des anticorps anti-trastuzumab emtansine, dont 5 étaient également positifs

pour des anticorps neutralisants. En raison de la faible incidence des anticorps anti-médicament, aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'impact des anticorps anti-trastuzumab emtansine sur la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité du trastuzumab emtansine.

Extravasation

Des réactions secondaires à l'extravasation ont été observées dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine. Ces réactions étaient généralement légères ou modérées et comprenaient un érythème, une sensibilité, une irritation de la peau, une douleur ou un gonflement au site de perfusion. Ces réactions ont été observées plus fréquemment dans les 24 heures suivant la perfusion. Depuis la commercialisation, des cas d'atteinte épidermique ou de nécrose suite à une extravasation ont été exceptionnellement observés dans les jours ou les semaines après la perfusion. Aucun traitement spécifique de l'extravasation du trastuzumab emtansine n'est connu à ce jour (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques

Les tableaux 4 et 5 présentent les anomalies biologiques observées chez les patients traités avec le trastuzumab emtansine dans l'étude clinique TDM4370g/BO21977/EMILIA et l'étude clinique BO27938/KATHERINE.

Tableau 4 Anomalies biologiques observées chez les patients traités avec le trastuzumab emtansine dans l'étude clinique TDM4370g/BO21977/EMILIA

Paramètre	Trastuzumab emtansine (N = 490)		
	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Hépatique			
Taux de bilirubine augmenté	21	< 1	0
Taux d'ASAT augmenté	98	8	< 1
Taux d'ALAT augmenté	82	5	< 1
Hématologique			
Taux de plaquettes diminué	85	14	3
Taux d'hémoglobine diminué	63	5	1
Taux de neutrophiles diminué	41	4	< 1
Potassium			
Taux de potassium diminué	35	3	< 1

Tableau 5 Anomalies biologiques observées chez les patients traités avec le trastuzumab emtansine dans l'étude clinique BO27938/KATHERINE

Paramètre	Trastuzumab emtansine (N = 740)		
	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Hépatique			
Taux de bilirubine augmenté	11	0	0
Taux d'ASAT augmenté	79	< 1	0
Taux d'ALAT augmenté	55	< 1	0
Hématologique			
Taux de plaquettes diminué	51	4	2
Taux d'hémoglobine diminué	31	1	0
Taux de neutrophiles diminué	24	1	0
Potassium			
Taux de potassium diminué	26	2	< 1

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'antidote connu en cas de surdosage en trastuzumab emtansine. En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé pour des signes ou symptômes de réactions indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré. Des cas de surdosage ont été rapportés avec le traitement par trastuzumab emtansine, le plus souvent associés à une thrombocytopénie et il y a eu un décès. Dans le cas fatal, le patient a reçu par erreur le trastuzumab emtansine à 6 mg/kg et est décédé environ 3 semaines après le surdosage. Aucun lien de causalité avec le trastuzumab emtansine n'a été établi.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, inhibiteurs HER2, code ATC : L01FD03.

Mécanisme d'action

Kadcyla, le trastuzumab emtansine, est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2 qui contient le trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1 anti-HER2, lié de façon covalente au DM1, un inhibiteur de microtubules (dérivé de la maytansine), grâce à l'agent de liaison thioéther stable MCC (4-[N-maleimidométhyl] cyclohexane-1-carboxylate). L'emtansine fait référence au complexe MCC-DM1. En moyenne, 3,5 molécules de DM1 sont conjuguées à chaque molécule de trastuzumab.

La conjugaison du DM1 au trastuzumab confère à l'agent cytotoxique une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant HER2, augmentant ainsi la libération intracellulaire de DM1 directement dans les cellules malignes. Suite à sa liaison à HER2, le trastuzumab emtansine est internalisé par le biais

du récepteur, s'en suit une dégradation lysosomale, conduisant à la libération de catabolites cytotoxiques contenant du DM1 (essentiellement le complexe lysine-MCC-DM1).

Le trastuzumab emtansine présente à la fois le mécanisme d'action du trastuzumab et du DM1 :

- Le trastuzumab emtansine, comme le trastuzumab, se fixe au sous-domaine IV du domaine extracellulaire de HER2 (ECD), ainsi qu'aux récepteurs Fcγ et au complément C1q. De plus, le trastuzumab emtansine, comme le trastuzumab, inhibe l'excrétion du domaine extracellulaire de HER2, inhibe la transmission du signal par la voie phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) et agit comme médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC) dans les cellules cancéreuses du sein humain qui surexpriment HER2.
- Le DM1, le composant cytotoxique du trastuzumab emtansine, se fixe à la tubuline. En inhibant la polymérisation de la tubuline, le DM1 et le trastuzumab emtansine entraînent l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M, conduisant à terme à la mort cellulaire par apoptose. Les résultats des essais de cytotoxicités *in vitro* montrent que le DM1 est 20 à 200 fois plus puissant que les taxanes et les vinca-alcaloïdes.
- L'agent de liaison MCC est conçu pour limiter la libération systémique et augmenter la libération ciblée du DM1, comme démontré par la détection de très faibles concentrations de DM1 libre dans le plasma.

Efficacité clinique

Cancer du sein précoce

BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) est un essai randomisé, multicentrique et en ouvert portant sur 1486 patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif présentant une maladie résiduelle invasive (patients n'ayant pas obtenu une réponse pathologique complète [pathological complete response ou pCR]), au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques axillaires, après un traitement systémique préopératoire ayant comporté une chimiothérapie et un traitement anti-HER2. Les patients pouvaient avoir reçu plus d'un traitement anti-HER2. Les patients ont reçu conformément aux recommandations locales une radiothérapie et/ou une hormonothérapie concomitante au traitement étudié. Les échantillons de tumeur du sein devaient montrer une surexpression de HER2 définie par un score 3+ par IHC ou un ratio d'amplification $\geq 2,0$ par HIS déterminé dans un laboratoire central. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine. La randomisation a été stratifiée selon le stade clinique initial (opérable vs. inopérable), le statut des récepteurs hormonaux, le traitement anti-HER2 préopératoire (trastuzumab, trastuzumab plus traitement[s] anti-HER2) et le statut ganglionnaire pathologique évalué après le traitement préopératoire.

Le trastuzumab emtansine a été administré par voie intraveineuse à 3,6 mg/kg le jour 1 d'un cycle de 21 jours. Le trastuzumab a été administré par voie intraveineuse à 6 mg/kg le jour 1 d'un cycle de 21 jours. Les patients ont été traités par trastuzumab emtansine ou trastuzumab pendant un total de 14 cycles, sauf en cas de récurrence de la maladie, de retrait du consentement ou de toxicité inacceptable, en fonction de l'évènement se produisant en premier. Les patients ayant arrêté le trastuzumab emtansine pouvaient poursuivre le traitement anti-HER2 avec le trastuzumab jusqu'au terme prévu du traitement étudié (jusqu'à 14 cycles), si cela était approprié en fonction de considérations relatives à la toxicité et à la discrétion de l'investigateur.

Le critère primaire d'évaluation d'efficacité de l'étude clinique était la survie sans maladie invasive (Invasive Disease-Free Survival ou IDFS). L'IDFS était définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première apparition d'une récurrence ipsilatérale d'une tumeur du sein invasive, d'une récurrence locale ou régionale ipsilatérale d'un cancer du sein invasif, d'une récurrence à distance, d'un cancer du sein invasif contralatéral ou d'un décès, quelle qu'en soit la cause. Les autres critères d'évaluation comprenaient l'IDFS incluant un deuxième cancer primitif autre qu'un cancer du

sein, la survie sans maladie (disease-free survival ou DFS), la survie globale (overall survival ou OS) et l'intervalle sans récurrence à distance (distant recurrence-free interval ou DRFI).

Les données démographiques des patients et les caractéristiques tumorales à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était d'environ 49 ans (intervalle de 23 à 80 ans), 72,8 % des patients étaient de type Caucasiens, 8,7 % étaient Asiatiques et 2,7 % étaient Noirs ou Afro-américains. Il n'y avait que des femmes, à l'exception de 5 patients : 3 hommes ont été inclus dans le bras trastuzumab et 2 dans le bras trastuzumab emtansine. 22,5 % des patients ont été inclus en Amérique du Nord, 54,2 % en Europe et 23,3 % dans le reste du monde. Les caractéristiques pronostiques tumorales, notamment le statut des récepteurs hormonaux (positif : 72,3 %, négatif : 27,7 %), le stade clinique initial (inopérable : 25,3 %, opérable : 74,8 %) et le statut pathologique ganglionnaire après le traitement préopératoire (positif : 46,4 %, négatif ou non évalué : 53,6 %) étaient similaires dans les bras de l'étude.

La majorité des patients (76,9 %) avait reçu une chimiothérapie néoadjuvante contenant une anthracycline. 19,5 % des patients avaient reçu un autre traitement anti-HER2 en plus du trastuzumab, dans le cadre du traitement néoadjuvant ; 93,8 % de ces patients avaient reçu du pertuzumab. Tous les patients avaient reçu des taxanes dans le cadre de la chimiothérapie néoadjuvante.

Une amélioration cliniquement et statistiquement significative de l'IDFS a été observée chez les patients ayant reçu le trastuzumab emtansine par rapport au trastuzumab (HR = 0,50, IC à 95 % [0,39 - 0,64], $p < 0,0001$). Les estimations des taux d'IDFS à 3 ans étaient de 88,3 % vs. 77,0 % dans les bras trastuzumab emtansine vs. trastuzumab, respectivement. Voir le tableau 6 et la figure 1.

Tableau 6 Résumé de l'efficacité de l'étude clinique BO27938 (KATHERINE)

	Trastuzumab N = 743	Trastuzumab Emtansine N = 743
Critère primaire		
Survie sans maladie invasive (IDFS)		
Nombre (%) de patients avec évènement	165 (22,2 %)	91 (12,2 %)
HR [IC à 95 %]	0,50 [0,39 ; 0,64]	
Valeur de p (test Log-Rank, non stratifié)	< 0,0001	
Taux de patients sans évènement à 3 ans ² , % [IC à 95 %]	77,02 [73,78 ; 80,26]	88,27 [85,81 ; 90,72]
Critères secondaires¹		
Survie globale (OS)		
Nombre (%) de patients avec évènement	56 (7,5 %)	42 (5,7 %)
HR [IC à 95 %]	0,70 [0,47 ; 1,05]	
Valeur de p (test Log-Rank, non stratifié)	0,0848	
Taux de survie à 5 ans ² , % [IC à 95 %]	86,8 [80,95 ; 92,63]	92,1 [89,44 ; 94,74]
IDFS incluant un deuxième cancer primitif autre qu'un cancer du sein³		
Nombre (%) de patients avec évènement	167 (22,5 %)	95 (12,8 %)
HR [IC à 95 %]	0,51 [0,40 ; 0,66]	
Valeur de p (test Log-Rank, non stratifié)	< 0,0001	
Taux de patients sans évènement à 3 ans ² , % [IC à 95 %]	76,9 [73,65 ; 80,14]	87,7 [85,18 ; 90,18]
Survie sans maladie (DFS)³		
Nombre (%) de patients avec évènement	167 (22,5 %)	98 (13,2 %)
HR [IC à 95 %]	0,53 [0,41 ; 0,68]	
Valeur de p (test Log-Rank, non stratifié)	< 0,0001	
Taux de patients sans évènement à 3 ans ² , % [IC à 95 %]	76,9 [73,65 ; 80,14]	87,41 [84,88 ; 89,93]
Intervalle sans récurrence à distance (DRFI)³		
Nombre (%) de patients avec évènement	121 (16,3 %)	78 (10,5 %)
HR [IC à 95 %]	0,60 [0,45 ; 0,79]	
Valeur de p (test Log-Rank, non stratifié)	0,0003	
Taux de patients sans évènement à 3 ans ² , % [IC à 95 %]	83,0 [80,10 ; 85,92]	89,7 [87,37 ; 92,01]

Données issues de la première analyse intermédiaire du 25 Juillet 2018

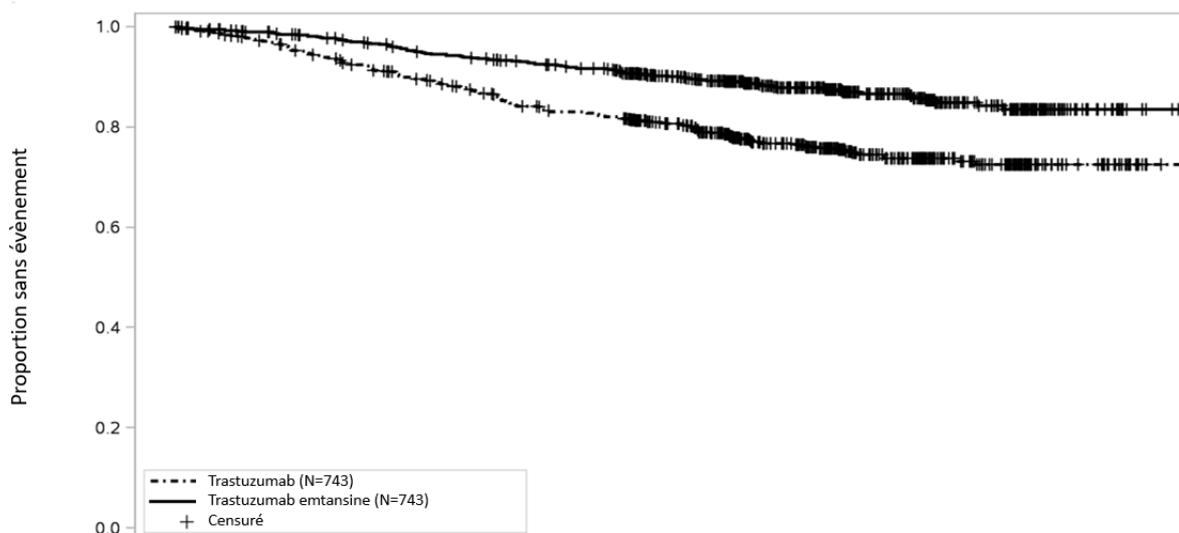
Signification des abréviations (tableau 6) : HR : Hazard Ratio ; IC : intervalles de confiance

1. Test hiérarchique appliqué pour l'IDFS et l'OS

2. Le taux de patients sans évènement à 3 ans et le taux de survie à 5 ans sont calculés à partir des estimations de Kaplan-Meier

3. Ces critères secondaires n'ont pas été ajustés pour multiplicité

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie invasive dans l'étude clinique KATHERINE



Trastuzumab emtansine											
Patients à risque	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4
Patients avec évènement IDFS	0	7	23	43	56	68	79	84	89	91	91
Patients censurés	0	29	39	42	54	114	255	404	513	608	648
Trastuzumab											
Patients à risque	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4
Patients avec évènement IDFS	0	22	55	85	116	131	152	161	164	165	165
Patients censurés	0	45	53	64	72	111	249	362	460	540	574
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
	Temps (mois)										

Dans l'étude clinique KATHERINE, un bénéfice homogène du traitement par trastuzumab emtansine pour l'IDFS a été observé dans tous les sous-groupes prédéfinis évalués, corroborant le résultat global.

Cancer du sein métastatique

TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

Une étude clinique de phase III, randomisée, multicentrique, internationale, en ouvert, a été conduite chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé non résecable ou métastatique qui avaient reçu au préalable un traitement à base de trastuzumab et de taxane, incluant des patients qui avaient reçu un traitement antérieur avec du trastuzumab et un taxane en situation adjuvante et dont la maladie avait progressé pendant le traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin. Seuls les patients présentant un statut de performance de 0 ou 1 selon ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) étaient éligibles. Avant l'inclusion, le statut HER2 positif des échantillons tumoraux du sein défini par un score de 3+ par IHC ou avec amplification du gène par HIS devait être centralement confirmé. Les caractéristiques initiales des patients et des tumeurs étaient réparties de façon homogène entre les groupes de traitement. Les patients avec des métastases cérébrales traitées étaient éligibles à l'inclusion s'ils ne nécessitaient pas de traitement pour contrôler les symptômes. Chez les patients randomisés au trastuzumab emtansine, l'âge médian était de 53 ans, la plupart des patients était des femmes (99,8 %), la majorité était de type Caucasiens (72 %) et 57 % avaient des récepteurs à l'œstrogène et/ou à la progestérone positifs. L'étude a comparé la sécurité et l'efficacité du trastuzumab emtansine avec celle du lapatinib plus capécitabine. Un total de 991 patients a été randomisé dans les bras trastuzumab emtansine ou lapatinib plus capécitabine comme suit :

- Bras trastuzumab emtansine : trastuzumab emtansine à 3,6 mg/kg par voie intraveineuse sur 30-90 minutes au jour 1 d'un cycle de 21 jours

- Bras contrôle (lapatinib plus capécitabine) : lapatinib à 1250 mg/jour par voie orale une fois par jour d'un cycle de 21 jours plus capécitabine à 1000 mg/m² par voie orale deux fois par jour des jours 1 à 14 d'un cycle de 21 jours

Les critères co-primaires d'évaluation d'efficacité de l'étude clinique étaient la survie sans progression (progression-free survival ou PFS) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) et la survie globale (overall survival ou OS) (voir tableau 7 et figures 2 à 3).

Le temps jusqu'à progression des symptômes, défini comme une diminution de 5 points du score TOI-B (Trials Outcome Index-Breast) du questionnaire de qualité de vie du FACT-B QoL (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life) a également été évalué durant l'étude clinique. Un changement de 5 points selon le TOI-B est considéré comme cliniquement significatif. Kadcyla a retardé le temps jusqu'à progression des symptômes rapportés par le patient de 7,1 mois comparé à 4,6 mois pour le bras contrôle (hazard ratio de 0,796 [0,667 - 0,951]) ; valeur de p de 0,0121). Les données sont issues d'une étude en ouvert et aucune conclusion définitive ne peut en être tirée.

Tableau 7 Résumé de l'efficacité de l'étude clinique TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + Capécitabine n = 496	Trastuzumab emtansine n = 495
Critères primaires		
Survie sans progression (PFS) évaluée par un CRI		
Nombre de patients avec évènement (%)	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
Durée médiane de PFS (en mois)	6,4	9,6
Hazard ratio (stratifié*)	0,650	
IC à 95 % pour le hazard ratio	(0,549 ; 0,771)	
Valeur de p (test Log-Rank, stratifié*)	< 0,0001	
Survie globale (OS)**		
Nombre de patients décédés (%)	182 (36,7 %)	149 (30,1 %)
Durée médiane de survie (en mois)	25,1	30,9
Hazard ratio (stratifié*)	0,682	
IC à 95 % pour le hazard ratio	(0,548 ; 0,849)	
Valeur de p (test Log-Rank*)	0,0006	
Critères secondaires principaux		
PFS évaluée par l'investigateur		
Nombre de patients avec évènement (%)	335 (67,5 %)	287 (58,0 %)
Durée médiane de PFS (en mois)	5,8	9,4
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,658 (0,560 ; 0,774)	
Valeur de p (test Log-Rank*)	< 0,0001	
Taux de réponse objective (RO)		
Patients avec maladie mesurable	389	397
Nombre de patients avec RO (%)	120 (30,8 %)	173 (43,6 %)
Différence (IC à 95 %)	12,7 % (6,0 ; 19,4)	
Valeur de p (test du Chi-deux de Mantel-Haenszel*)	0,0002	
Durée de la réponse objective (en mois)		
Nombre de patients avec RO	120	173
IC à 95 % médian	6,5 (5,5 ; 7,2)	12,6 (8,4 ; 20,8)

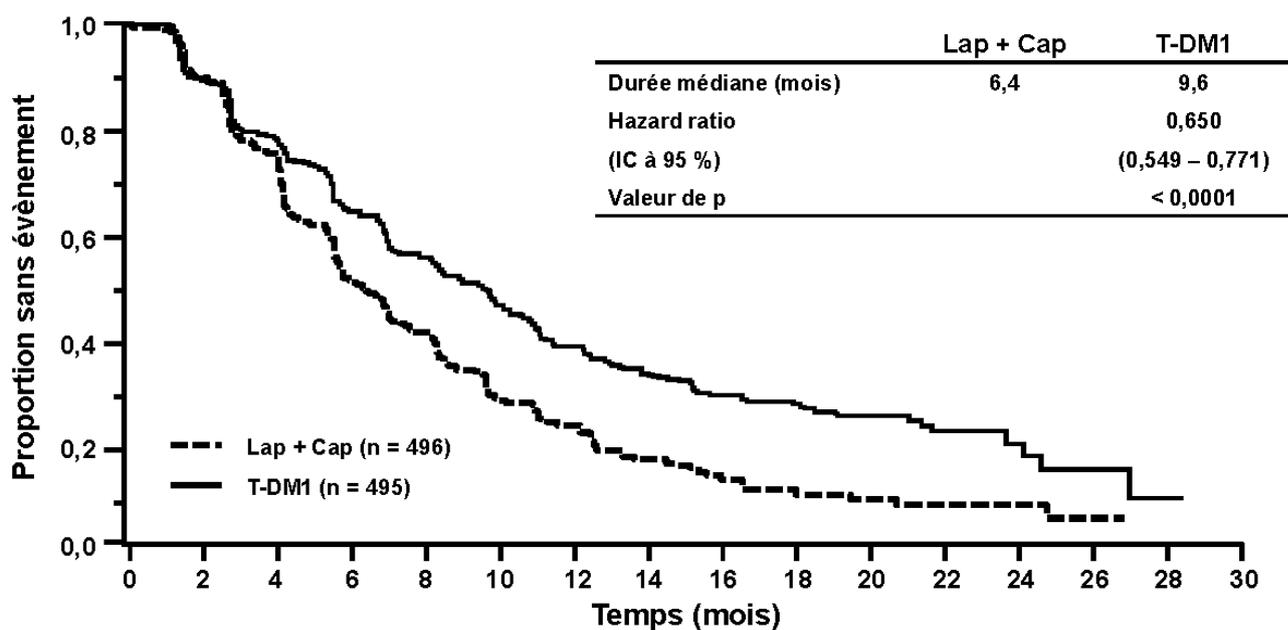
OS : survie globale ; PFS : survie sans progression ; RO : réponse objective ; CRI : comité de revue indépendant ; HR : hazard ratios ; IC : intervalle de confiance

*Stratifié par : région du monde (Etats-Unis, Europe de l'Ouest, autre), nombre de chimiothérapies antérieures pour la maladie métastatique ou localement avancée (0 - 1 vs. > 1) et maladie viscérale vs. non viscérale.

**L'analyse intermédiaire pour l'OS a été conduite lorsque 331 évènements ont été observés. Puisque la limite d'efficacité a été franchie lors de cette analyse, elle est considérée comme l'analyse définitive.

Un bénéfice du traitement a été observé dans le sous-groupe de patients dont la maladie a progressé dans les 6 mois suivant la fin d'un traitement adjuvant et qui n'ont pas reçu de traitement anticancéreux systémique antérieur en situation métastatique (n = 118). Les hazard ratios pour la PFS et l'OS étaient respectivement de 0,51 (IC à 95 % [0,30 - 0,85]) et de 0,61 (IC à 95 % [0,32 - 1,16]). La PFS et l'OS médianes pour le groupe trastuzumab emtansine étaient respectivement de 10,8 mois et non atteinte, comparé avec respectivement 5,7 mois et 27,9 mois pour le groupe lapatinib plus capécitabine.

Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par un CRI

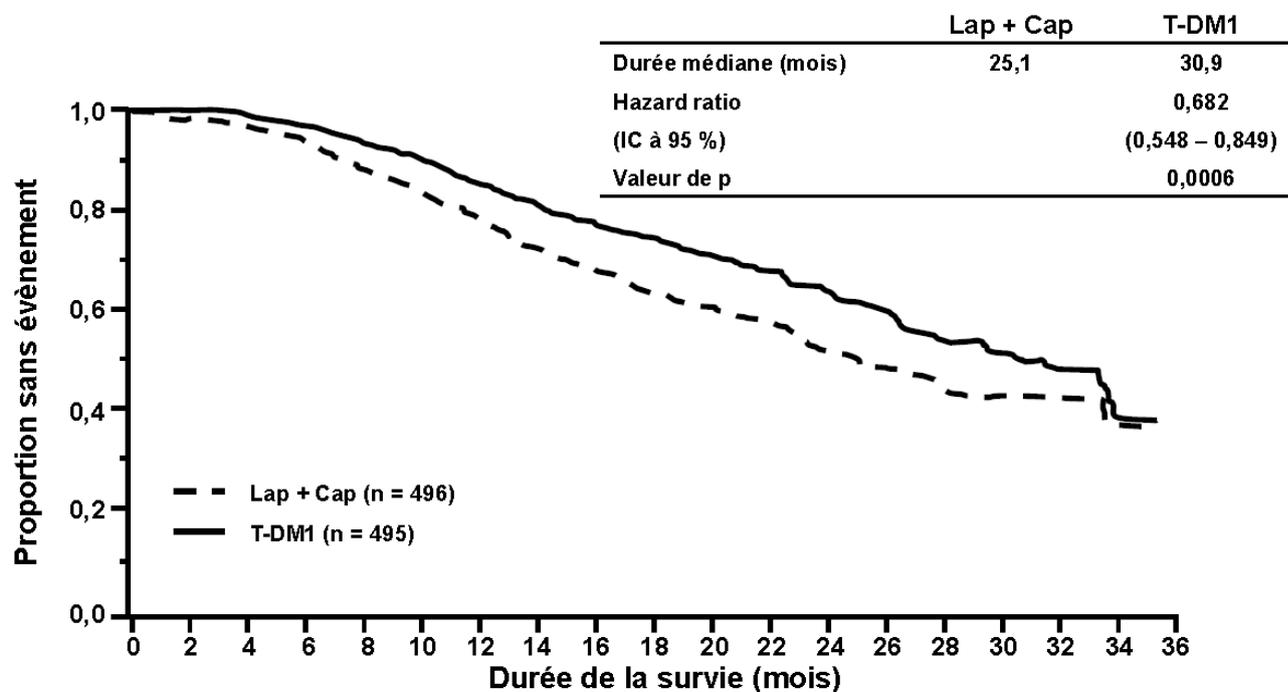


N à risque :

Lap + Cap	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

T-DM1 : trastuzumab emtansine ; Lap : lapatinib ; Cap : capécitabine ; CRI : Comité de Revue Indépendant
Le hazard ratio est estimé sur la base d'un modèle de Cox stratifié ; la valeur de p est estimée sur la base d'un test Log-rank stratifié.

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



N à risque :

Lap + Cap	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5

T-DM1 : trastuzumab emtansine ; Lap : lapatinib ; Cap : capécitabine
Le hazard ratio est estimé sur la base d'un modèle de Cox stratifié ; la valeur de p est estimée sur la base d'un test Log-rank stratifié.

Dans l'étude clinique TDM4370g/BO21977, un bénéfice homogène du traitement par trastuzumab emtansine a été observé dans la majorité des sous-groupes prédéfinis évalués, corroborant la robustesse du résultat global. Dans le sous-groupe de patients avec des récepteurs hormonaux négatifs (n = 426), les hazard ratios pour la PFS et l'OS étaient respectivement de 0,56 (IC à 95 % [0,44 – 0,72]) et de 0,75 (IC à 95 % [0,54 – 1,03]). Dans le sous-groupe de patients avec des récepteurs hormonaux positifs (n = 545), les hazard ratios pour la PFS et l'OS étaient respectivement de 0,72 (IC à 95 % [0,58 – 0,91]) et de 0,62 (IC à 95 % [0,46 – 0,85]).

Dans le sous-groupe de patients avec une maladie non mesurable (n = 205), sur la base des évaluations du CRI, les hazard ratios pour la PFS et l'OS étaient respectivement de 0,91 (IC à 95 % [0,59 – 1,42]) et de 0,96 (IC à 95 % [0,54 – 1,68]). Chez les patients âgés de 65 ans et plus (n = 138 dans les deux bras de traitement), les hazard ratios pour la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) étaient respectivement de 1,06 (IC à 95 % [0,68 – 1,66]) et de 1,05 (IC à 95 % [0,58 – 1,91]). Chez les patients âgés de 65 à 74 ans (n = 113), sur la base des évaluations du CRI, les hazard ratios pour la PFS et l'OS étaient respectivement de 0,88 (IC à 95 % [0,53 – 1,45]) et de 0,74 (IC à 95 % [0,37 – 1,47]). Pour les patients âgés de 75 ans ou plus, sur la base des évaluations du CRI, les hazard ratios pour la PFS et l'OS étaient respectivement de 3,51 (IC à 95 % [1,22 – 10,13]) et de 3,45 (IC à 95 % [0,94 – 12,65]). Le sous-groupe de patients âgés de 75 ans ou plus n'a pas montré un bénéfice pour la PFS ou l'OS, mais était trop petit (n = 25) pour pouvoir conclure de manière définitive.

Dans l'analyse descriptive de suivi de la survie globale, le hazard ratio était de 0,75 (IC à 95 % [0,64 – 0,88]). La durée médiane de survie globale était de 29,9 mois dans le bras trastuzumab emtansine comparé à 25,9 mois dans le bras lapatinib plus capécitabine. Au moment de l'analyse descriptive de suivi de la survie globale, 27,4 % des patients ont fait l'objet d'un cross-over du bras lapatinib plus capécitabine vers le bras trastuzumab emtansine. Dans une analyse de sensibilité censurant les patients au moment du cross-over, le hazard ratio était de 0,69 (IC à 95 % [0,59 – 0,82]). Les résultats de cette analyse descriptive de suivi sont cohérents avec l'analyse d'OS confirmatoire.

TDM4450g

Une étude clinique de phase II, randomisée, multicentrique, en ouvert, a évalué les effets du trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docétaxel chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie antérieure pour leur maladie métastatique. Les patients ont été randomisés pour recevoir du trastuzumab emtansine à 3,6 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 67) ou du trastuzumab à une dose de charge de 8 mg/kg par voie intraveineuse suivie par 6 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines plus du docétaxel à 75 - 100 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 70).

Le critère primaire d'évaluation était la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur. La PFS médiane était de 9,2 mois dans le bras trastuzumab plus docétaxel et de 14,2 mois dans le bras trastuzumab emtansine (hazard ratio de 0,59 ; p = 0,035), avec un suivi médian d'environ 14 mois dans les deux bras. Le taux de réponse objective était de 58,0 % avec le trastuzumab plus docétaxel et de 64,2 % avec le trastuzumab emtansine. La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte avec le trastuzumab emtansine vs. 9,5 mois dans le bras contrôle.

TDM4374g

Une étude clinique de phase II, à un seul bras, en ouvert, a évalué les effets du trastuzumab emtansine chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé, incurable. Tous les patients ont été précédemment traités avec des traitements anti-HER2 (trastuzumab et lapatinib) et une chimiothérapie (anthracycline, taxane et capécitabine) en situation néoadjuvante, adjuvante, localement avancée ou métastatique. Le nombre médian d'agents anticancéreux que les patients ont reçu dans toute situation était de 8,5 (intervalle de 5 à 19) et en situation métastatique de 7,0 (intervalle de 3 à 17), incluant tous les agents destinés au traitement du cancer du sein.

Les patients (n = 110) ont reçu 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansine par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Les analyses d'efficacité principales étaient le taux de réponse objective basé sur une évaluation radiologique indépendante et la durée de la réponse objective. Le taux de réponse objective était de 32,7 % (IC à 95 % [24,1 – 42,1]), n = 36 répondeurs, par à la fois une revue par l'investigateur et par un CRI. La durée médiane de réponse par le CRI n'a pas été atteinte (IC à 95 %, 4,6 mois à non estimable).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le trastuzumab emtansine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'analyse pharmacocinétique de population n'a suggéré aucune différence au niveau de l'exposition au trastuzumab emtansine en fonction du statut de la maladie (situation adjuvante vs. métastatique).

Absorption

Le trastuzumab emtansine est administré par voie intraveineuse. Aucune étude n'a été réalisée avec d'autres voies d'administration.

Distribution

Les patients de l'étude TDM4370g/BO21977 et de l'étude BO29738 qui ont reçu 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansine par voie intraveineuse toutes les 3 semaines avaient une concentration sérique maximale moyenne (C_{max}) de trastuzumab emtansine au cycle 1 de 83,4 (\pm 16,5) μ g/mL et de 72,6 (\pm 24,3) μ g/mL, respectivement. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, après administration intraveineuse, le volume de distribution central du trastuzumab emtansine était de 3,13 L et approchait celui du volume plasmatique.

Biotransformation (trastuzumab emtansine et DM1)

Le trastuzumab emtansine est supposé subir une déconjugaison et un catabolisme par protéolyse dans les lysosomes cellulaires.

Les études de métabolisme *in vitro* dans des microsomes hépatiques humains suggèrent que le DM1, une petite molécule composante du trastuzumab emtansine, est principalement métabolisé par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP3A5. Le DM1 n'a pas inhibé les principales enzymes CYP450 *in vitro*. Dans le plasma humain, les catabolites du trastuzumab emtansine MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 et DM1 ont été détectés à de faibles concentrations. *In vitro*, le DM1 était un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp).

Élimination

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, après administration intraveineuse de trastuzumab emtansine chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif, la clairance du trastuzumab emtansine était de 0,68 L/jour et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) était d'environ 4 jours. Aucune accumulation de trastuzumab emtansine n'a été observée après administration répétée par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines.

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, le poids corporel, l'albumine, la somme du diamètre le plus long des lésions cibles selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), le passage de HER2 dans le domaine extracellulaire (ECD), les concentrations de trastuzumab initiales et l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été identifiés comme des covariables statistiquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du trastuzumab emtansine. Cependant, l'ampleur de l'effet de ces covariables sur l'exposition au trastuzumab emtansine suggère que ces covariables ne devraient pas avoir d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au trastuzumab emtansine. De plus, une analyse exploratoire a montré que l'impact de ces covariables

(c.-à.-d. fonction rénale, race et âge) sur la pharmacocinétique du trastuzumab total et du DM1 était limité et n'avait pas d'incidence clinique. Dans les études non cliniques, les catabolites du trastuzumab emtansine incluant DM1, Lys-MCC-DM1 et MCC-DM1, sont principalement excrétés dans la bile avec une élimination urinaire minimale.

Linéarité/non-linéarité

Le trastuzumab emtansine, après administration par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, a montré une pharmacocinétique linéaire pour des doses allant de 2,4 à 4,8 mg/kg. Les patients ayant reçu des doses inférieures ou égales à 1,2 mg/kg avaient une clairance plus rapide.

Patients âgés

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge n'affectait pas la pharmacocinétique du trastuzumab emtansine. Aucune différence significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du trastuzumab emtansine entre les patients âgés de moins de 65 ans (n = 577), ceux âgés de 65 à 75 ans (n = 78) et ceux âgés de plus de 75 ans (n = 16).

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été conduite chez les patients avec une insuffisance rénale. L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance de la créatinine n'affecte pas la pharmacocinétique du trastuzumab emtansine. La pharmacocinétique du trastuzumab emtansine chez les patients avec une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CLcr] de 60 à 89 mL/min, n = 254) ou modérée (CLcr de 30 à 59 mL/min, n = 53) était similaire à celle chez les patients avec une fonction rénale normale (CLcr \geq 90 mL/min, n = 361). Les données pharmacocinétiques chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (CLcr de 15 à 29 mL/min) sont limitées (n = 1). Par conséquent, aucune recommandation de dose ne peut être faite.

Insuffisance hépatique

Le foie est l'organe principal pour l'élimination de DM1 et des catabolites contenant DM1. La pharmacocinétique du trastuzumab emtansine et des catabolites contenant DM1 a été évaluée après l'administration de 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansine chez des patients avec un cancer du sein métastatique HER2+ et une fonction hépatique normale (n = 10), une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, n = 10) et modérée (Child-Pugh B, n = 8).

- Les concentrations plasmatiques de DM1 et des catabolites contenant DM1 (Lys-MCC-DM1 et MCC-DM1) étaient faibles et comparables entre les patients avec ou sans insuffisance hépatique.
- Les expositions systémiques (ASC) au trastuzumab emtansine au Cycle 1 chez les patients avec une insuffisance hépatique légère et modérée étaient respectivement et approximativement de 38 % et 67 % inférieures à celles des patients avec une fonction hépatique normale. L'exposition au trastuzumab emtansine (ASC) au Cycle 3 après administration répétée chez les patients avec une insuffisance hépatique légère ou modérée était dans l'intervalle observé chez des patients avec une fonction hépatique normale.

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été conduite et aucune donnée pharmacocinétique de population n'a été recueillie chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C).

Autres populations particulières

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la race ne semblait pas influencer la pharmacocinétique du trastuzumab emtansine. Comme la plupart des patients dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine étaient des femmes, l'effet du genre sur la pharmacocinétique du trastuzumab emtansine n'a pas été évalué de façon formelle.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

L'administration du trastuzumab emtansine a été bien tolérée chez le rat et le singe à des doses allant respectivement jusqu'à 20 mg/kg et 10 mg/kg, correspondant à 2040 µg de DM1/m² dans les deux espèces, ce qui est approximativement équivalent à la dose clinique du trastuzumab emtansine chez les patients. Dans les études de toxicité selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire, à l'exception d'une toxicité axonale périphérique irréversible (observée seulement chez le singe à une dose ≥ 10 mg/kg) et d'une toxicité sur les organes de la reproduction (observée seulement chez le rat à une dose de 60 mg/kg), des toxicités dose dépendantes partiellement ou complètement réversibles ont été identifiées dans les deux modèles animaux. Les toxicités principales incluaient le foie (augmentation des enzymes hépatiques) à des doses respectives chez le rat et le singe ≥ 20 mg/kg et ≥ 10 mg/kg, la moelle osseuse (diminution du taux de plaquettes et de globules blancs) à des doses ≥ 20 mg/kg et ≥ 10 mg/kg et les organes lymphoïdes à des doses ≥ 20 mg/kg et ≥ 3 mg/kg.

Mutagenicité

Le DM1 était aneugène ou clastogène dans un test de micronoyaux *in vivo* sur la moelle osseuse de rat à dose unique à des expositions comparables aux concentrations maximales moyennes du DM1 mesurées après administration de trastuzumab emtansine chez l'homme. Le DM1 n'était pas mutagène dans un test *in vitro* de mutation bactérienne inverse (Ames).

Perturbation de la fertilité et tératogénicité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée chez l'animal afin d'évaluer l'effet du trastuzumab emtansine. Cependant, sur la base de résultats des études de toxicité animale générales, des effets délétères sur la fertilité sont attendus.

Aucune étude spécifique sur le développement embryo-fœtal n'a été conduite chez l'animal avec le trastuzumab emtansine. Une toxicité du trastuzumab sur le développement a été identifiée en situation clinique bien qu'elle n'ait pas été prédite au cours du programme non-clinique. De plus, une toxicité de la maytansine sur le développement a été identifiée dans des études non-cliniques qui suggèrent que le DM1, le composant maytansinoïde cytotoxique inhibiteur des microtubules du trastuzumab emtansine, sera de façon similaire tératogène et potentiellement embryotoxique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide succinique
Hydroxyde de sodium
Saccharose
Polysorbate 20

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé ou dilué avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Une solution de glucose (5 %) ne doit pas être utilisée pour la reconstitution ou la dilution car cela entraîne l'agrégation de la protéine.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

4 ans

Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée jusqu'à 24 heures entre 2°C et 8°C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les flacons reconstitués peuvent être conservés jusqu'à 24 heures entre 2°C et 8°C, à la condition qu'ils aient été reconstitués dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées. Ils doivent être ensuite éliminés.

Solution diluée

La solution reconstituée de Kadcylla diluée dans des poches pour perfusion contenant une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion ou une solution de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) pour perfusion, est stable jusqu'à 24 heures entre 2°C et 8°C, à la condition qu'elle ait été préparée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées. Des particules peuvent être observées au cours de la conservation en cas de dilution avec du chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6).

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Kadcylla 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Kadcylla se présente dans un flacon de verre de type I de 15 mL (100 mg), muni d'un bouchon en élastomère butyle gris recouvert d'un film de fluororésine et scellé avec une capsule en aluminium avec un opercule en plastique blanc.

Boîte de 1 flacon.

Kadcylla 160 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Kadcylla se présente dans un flacon de verre de type I de 20 mL (160 mg), muni d'un bouchon en élastomère butyle gris recouvert d'un film de fluororésine et scellé avec une capsule en aluminium avec un opercule en plastique violet.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Une technique d'asepsie appropriée doit être utilisée. Des procédures appropriées pour la préparation des médicaments de chimiothérapie doivent être utilisées.

La solution reconstituée de Kadcylla doit être diluée dans une poche pour perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyoléfine sans PVC et sans latex.

L'utilisation d'un filtre en ligne en polyéthersulfone de 0,20 ou 0,22 microns est requise pour la perfusion lorsque la solution à diluer pour perfusion est diluée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion.

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon afin de s'assurer que le médicament préparé est Kadcylla (trastuzumab emtansine) et non un autre médicament contenant du trastuzumab (par ex. trastuzumab ou trastuzumab déruxtécán).

Instructions pour la reconstitution

- Flacon de trastuzumab emtansine de 100 mg : en utilisant une seringue stérile, injecter lentement 5 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon.
- Flacon de trastuzumab emtansine de 160 mg : en utilisant une seringue stérile, injecter lentement 8 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon.
- Retourner le flacon doucement jusqu'à complète dissolution. Ne pas secouer.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration. La solution reconstituée ne doit pas comporter de particules visibles et doit être transparente à légèrement opalescente. La couleur de la solution reconstituée doit être incolore à brun pâle. Ne pas utiliser si la solution reconstituée contient des particules visibles ou est trouble ou décolorée.

Instructions pour la dilution

Déterminer le volume de solution reconstituée requis sur la base d'une dose de 3,6 mg de trastuzumab emtansine/kg de poids corporel (voir rubrique 4.2) :

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Dose totale à administrer (poids corporel (kg) x dose (mg/kg))}{20 \text{ (concentration de la solution reconstituée en mg/mL)}}$$

La quantité appropriée de solution doit être prélevée du flacon et ajoutée dans une poche pour perfusion contenant 250 mL d'une solution de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) pour perfusion ou de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion. Une solution de glucose (5 %) ne doit pas être utilisée (voir rubrique 6.2). Une solution de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) pour perfusion peut être utilisée sans un filtre en ligne en polyéthersulfone de 0,20 ou 0,22 microns. Si une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion est utilisée pour la perfusion, un filtre en ligne en polyéthersulfone de 0,20 ou 0,22 microns est requis. Une fois la perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement. Ne pas congeler ou agiter la solution pour perfusion durant la conservation.

Élimination

Le produit reconstitué ne contient pas de conservateur et est à usage unique seulement. Éliminer toute quantité non utilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

EU/1/13/885/001

EU/1/13/885/002

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

Date de première autorisation : 15 Novembre 2013

Date du dernier renouvellement : 17 Septembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Suisse

F. Hoffmann La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Bâle
Suisse

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Whylen
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la mise sur le marché de Kadcyla (trastuzumab emtansine) dans chaque Etat Membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'accorder avec l'Autorité Nationale Compétente de l'Etat Membre sur le contenu et le format du matériel éducationnel de Kadcyla (trastuzumab emtansine) et sur un plan de communication.

En parallèle de la mise sur le marché de Kadcyla (trastuzumab emtansine), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire, délivrer ou administrer Kadcyla (trastuzumab emtansine) et/ou Herceptin (trastuzumab) ont reçu le matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé. Ce matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé consiste en les éléments suivants :

- Le RCP de Kadcyla (trastuzumab emtansine)
- L'information destinée aux professionnels de santé

L'information destinée aux professionnels de santé doit contenir les principaux messages suivants :

1. Kadcyla (trastuzumab emtansine) est différent des autres médicaments contenant du trastuzumab, comme Herceptin (trastuzumab) ou Enhertu (trastuzumab déruxtécán), avec des substances actives différentes, qui ne doivent jamais être utilisées de façon interchangeable.
2. Kadcyla (trastuzumab emtansine) N'est PAS une version générique de Herceptin (trastuzumab) et a des propriétés, des indications et une dose différentes.
3. Kadcyla (trastuzumab emtansine) est un anticorps conjugué contenant le trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1 anti-HER2 et le DM1, un inhibiteur de microtubules dérivé de la maytansine.
4. Ne pas substituer ou associer Kadcyla (trastuzumab emtansine) avec d'autres médicaments contenant du trastuzumab, comme Herceptin (trastuzumab) ou Enhertu (trastuzumab déruxtécán).
5. Ne pas administrer Kadcyla (trastuzumab emtansine) en association avec une chimiothérapie.
6. Ne pas administrer Kadcyla (trastuzumab emtansine) à des doses supérieures à 3,6 mg/kg une fois toutes les 3 semaines
7. Si une prescription de Kadcyla (trastuzumab emtansine) est écrite de façon électronique, il est important de s'assurer que le médicament prescrit est le trastuzumab emtansine et non un autre médicament contenant du trastuzumab, comme Herceptin (trastuzumab) ou Enhertu (trastuzumab déruxtécán).
8. Le nom de marque Kadcyla et sa dénomination commune complète (trastuzumab emtansine) doivent être utilisés et confirmés lors de la prescription, de la préparation de la solution pour perfusion et de l'administration de Kadcyla (trastuzumab emtansine) aux patients. Il doit être vérifié que la dénomination commune est trastuzumab emtansine.
9. Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important d'examiner le Résumé des Caractéristiques du Produit et de vérifier la boîte et les étiquettes du flacon afin de s'assurer que le médicament préparé et administré est Kadcyla (trastuzumab emtansine) et non un autre médicament contenant du trastuzumab, comme Herceptin (trastuzumab) ou Enhertu (trastuzumab déruxtécán).
10. Une description des principales différences entre les produits Roche Kadcyla (trastuzumab emtansine), Herceptin et Herceptin SC (trastuzumab) en lien avec les différences d'indication, de dose, d'administration et de conditionnement.

Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
PAES : afin d'apporter des données supplémentaires d'efficacité du trastuzumab emtansine dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre l'analyse finale d'OS de l'étude clinique de phase III, randomisée, en ouvert, KATHERINE (BO27938).	30 Juin 2026

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kadcyla 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
trastuzumab emtansine

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

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de trastuzumab emtansine.
Après reconstitution, un flacon de 5 mL de solution contient 20 mg/mL de trastuzumab emtansine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
Acide succinique, hydroxyde de sodium, saccharose, polysorbate 20.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon de 100 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution
Lire la notice avant utilisation

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

A administrer sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents cytotoxiques.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

EU/1/13/885/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ETIQUETTE FLACON

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

Kadcyla 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
trastuzumab emtansine
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kadcyla 160 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
trastuzumab emtansine

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

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 160 mg de trastuzumab emtansine.
Après reconstitution, un flacon de 8 mL de solution contient 20 mg/mL de trastuzumab emtansine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
Acide succinique, hydroxyde de sodium, saccharose, polysorbate 20.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon de 160 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution
Lire la notice avant utilisation

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

A administrer sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents cytotoxiques.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

EU/1/13/885/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ETIQUETTE FLACON

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

Kadcyla 160 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
trastuzumab emtansine
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

160 mg

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Kadcyla 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Kadcyla 160 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

trastuzumab emtansine

Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament ne vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Kadcyla et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Kadcyla ne vous soit administré
3. Comment Kadcyla vous est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kadcyla
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Qu'est-ce que Kadcyla

Kadcyla contient le principe actif trastuzumab emtansine, qui est constitué de deux parties qui sont liées entre elles :

- le trastuzumab – un anticorps monoclonal qui se fixe sélectivement à un antigène (une protéine cible) appelé récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). HER2 est présent en grande quantité à la surface de certaines cellules cancéreuses dont il stimule la croissance. Lorsque le trastuzumab se fixe à HER2, il peut arrêter la croissance des cellules cancéreuses et entraîner leur mort.
- le DM1 – une substance anticancéreuse qui devient active une fois que Kadcyla pénètre dans la cellule cancéreuse.

Dans quels cas Kadcyla est-il utilisé

Kadcyla est utilisé pour traiter le cancer du sein chez l'adulte lorsque :

- les cellules cancéreuses comportent de nombreuses protéines HER2 sur elles – votre médecin fera réaliser un test à partir de vos cellules cancéreuses pour le déterminer.
- vous avez déjà reçu le médicament trastuzumab et un médicament connu comme étant un taxane.
- le cancer s'est étendu à des zones proches du sein ou à d'autres parties de votre corps (métastasé).
- le cancer ne s'est pas étendu à d'autres parties du corps et le traitement va être administré après la chirurgie (un traitement après la chirurgie est appelé traitement adjuvant).

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Kadcyla ne vous soit administré

Kadcyla ne doit pas vous être administré

- si vous êtes allergique au trastuzumab emtansine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

Vous ne devez pas recevoir Kadcyla si la situation ci-dessus s'applique à vous. Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère avant que Kadcyla ne vous soit administré.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant que Kadcylla ne vous soit administré si :

- vous avez déjà eu une réaction liée à la perfusion grave avec l'utilisation du trastuzumab caractérisée par des symptômes comme des bouffées de chaleur, des frissons, de la fièvre, un essoufflement, une difficulté à respirer, un pouls accéléré ou une chute de la pression artérielle.
- vous recevez un traitement avec un médicament fluidifiant le sang (par exemple la warfarine, l'héparine).
- vous avez déjà eu un problème hépatique. Votre médecin contrôlera votre sang pour évaluer votre fonction hépatique avant et régulièrement pendant le traitement.

Si l'une des situations ci-dessus s'applique à vous (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant que Kadcylla ne vous soit administré.

Recherche d'effets indésirables

Kadcylla est susceptible d'aggraver certaines affections existantes ou de provoquer des effets indésirables. Voir la rubrique 4 pour plus de détails concernant les effets indésirables à rechercher.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants pendant le traitement par Kadcylla :

- **Problèmes respiratoires :** Kadcylla peut provoquer des difficultés respiratoires graves comme un essoufflement (au repos ou lors de tout type d'activité) et une toux. Ceux-ci peuvent être les signes d'une inflammation de vos poumons, qui peut être grave et même fatale. Si vous développez une affection pulmonaire, votre médecin peut arrêter le traitement avec ce médicament.
- **Problèmes hépatiques :** Kadcylla peut provoquer une inflammation ou endommager les cellules du foie, ce qui peut empêcher le fonctionnement normal du foie. Des cellules du foie enflammées ou endommagées peuvent libérer dans la circulation sanguine des quantités plus élevées que la normale de certaines substances (enzymes du foie), conduisant à une augmentation des enzymes du foie dans les examens sanguins. Dans la plupart des cas, vous ne présenterez pas de symptômes. Certains symptômes peuvent être un jaunissement de votre peau et du blanc de vos yeux (jaunisse). Votre médecin surveillera votre sang pour évaluer votre fonction hépatique avant et régulièrement pendant le traitement.

Une autre anomalie rare pouvant survenir dans le foie est une affection connue sous le nom d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR). Cette anomalie entraîne un changement de structure du foie, ce qui peut modifier son fonctionnement. Au cours du temps, cela peut conduire à des symptômes comme une sensation de ballonnement ou de gonflement de l'abdomen due à une accumulation de fluide ou à un saignement de vaisseaux sanguins anormaux dans l'œsophage ou le rectum.

- **Problèmes cardiaques :** Kadcylla peut affaiblir le muscle cardiaque. Quand le muscle cardiaque est faible, les patients peuvent développer des symptômes comme un essoufflement au repos ou pendant le sommeil, une douleur thoracique, des jambes ou des bras enflés et une sensation de pouls accéléré ou irrégulier. Votre médecin surveillera votre fonction cardiaque avant et régulièrement pendant le traitement. Vous devez immédiatement informer votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes ci-dessus.
- **Réactions liées à la perfusion ou réactions allergiques :** Kadcylla peut provoquer des bouffées de chaleur, des tremblements, de la fièvre, des difficultés à respirer, une diminution de la pression artérielle, une accélération du pouls, un gonflement soudain de votre visage, de votre langue ou une difficulté à avaler pendant la perfusion ou après la perfusion le premier jour du traitement. Votre médecin ou votre infirmier/ère surveillera votre état de santé au cas où vous présenteriez un de ces effets indésirables. Si vous développez une réaction, la perfusion sera ralentie ou arrêtée et vous pourrez recevoir un traitement contre ces effets indésirables. La perfusion pourra être poursuivie après amélioration des symptômes.

- **Problèmes de saignement :** Kadcylla peut diminuer le nombre de plaquettes dans votre sang. Les plaquettes aidant votre sang à coaguler, vous risquez donc de présenter des bleus ou des saignements inattendus (comme des saignements de nez, des saignements des gencives). Votre médecin surveillera votre sang régulièrement pour détecter une diminution des plaquettes. Vous devez immédiatement informer votre médecin si vous remarquez tout bleu ou saignement inattendu.
- **Problèmes neurologiques :** Kadcylla peut endommager les nerfs. Vous pouvez présenter des picotements, une douleur, un engourdissement, des démangeaisons, la sensation que quelque chose rampe sur (ou sous) votre peau, des picotements dans vos mains et vos pieds. Votre médecin surveillera votre état de santé pour des signes et symptômes de problèmes neurologiques.
- **Réaction au site d'injection :** Si vous ressentez une sensation de brûlure, une douleur ou une sensibilité au site de perfusion durant celle-ci, cela peut indiquer que Kadcylla s'est écoulé en dehors du vaisseau sanguin. Vous devez immédiatement informer votre médecin ou votre infirmier/ère. Si Kadcylla s'est écoulé en dehors du vaisseau sanguin, une augmentation de la douleur, une décoloration, une apparition de cloques et une desquamation de votre peau (nécrose de la peau) peuvent survenir dans les jours ou les semaines après la perfusion.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

Enfants et adolescents

Kadcylla n'est pas recommandé chez l'enfant ou l'adolescent âgé de moins de 18 ans, en raison de l'absence d'information sur son efficacité dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Kadcylla

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez :

- tout médicament pour fluidifier votre sang comme la warfarine ou pour diminuer le risque de formation de caillots sanguins comme l'aspirine.
- des médicaments appelés kétoconazole, itraconazole ou voriconazole pour le traitement d'infections dues à des champignons.
- des antibiotiques appelés clarithromycine ou télithromycine pour le traitement d'infections.
- des médicaments appelés atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- un médicament appelé néfazodone pour le traitement de la dépression.

Si l'une des situations ci-dessus s'applique à vous (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant que Kadcylla ne vous soit administré.

Grossesse

Kadcylla n'est pas recommandé si vous êtes enceinte car ce médicament peut être nocif pour le bébé à naître.

- Prévenez votre médecin avant d'utiliser Kadcylla si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous avez l'intention de le devenir.
- Utilisez une contraception efficace afin d'éviter de tomber enceinte pendant que vous êtes traitée avec Kadcylla. Discutez avec votre médecin de la meilleure contraception pour vous.
- Vous devez continuer à prendre votre contraception pendant au moins 7 mois après votre dernière dose de Kadcylla. Parlez-en à votre médecin avant d'arrêter votre contraception.
- Les patients masculins ou leurs partenaires féminins doivent également utiliser une contraception efficace.

- Si vous devenez enceinte pendant le traitement avec Kadcyła, prévenez immédiatement votre médecin.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement avec Kadcyła. Vous ne devez également pas allaiter pendant 7 mois après votre dernière perfusion de Kadcyła. Le passage dans le lait maternel des composants de Kadcyła n'est pas connu. Parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kadcyła ne devrait pas affecter votre capacité à conduire un véhicule, à faire de la bicyclette, à utiliser des machines ou des outils. Si vous présentez des bouffées de chaleur, des tremblements, de la fièvre, des difficultés à respirer, une diminution de la pression artérielle ou une accélération du pouls (réaction liée à la perfusion), une vision floue, une fatigue, des maux de tête ou des vertiges, ne conduisez pas, ne faites pas de bicyclette, n'utilisez pas de machines ou d'outils jusqu'à ce que ces réactions aient cessé.

Informations importantes concernant certains composants de Kadcyła

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose. Il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Kadcyła vous est administré

Kadcyła vous sera administré par un médecin ou un/une infirmier/ère dans un hôpital ou une clinique :

- Il est administré par un goutte à goutte dans une veine (perfusion intraveineuse).
- Une perfusion toutes les 3 semaines vous sera administrée.

Quelle quantité vous sera administrée

- Vous recevrez 3,6 mg de Kadcyła pour chaque kilogramme de votre poids corporel. Votre médecin calculera la dose correcte pour vous.
- La première perfusion vous sera administrée pendant 90 minutes. Vous serez surveillé par un médecin ou un/une infirmier/ère pendant l'administration et pendant au moins 90 minutes suivant l'administration initiale, au cas où vous présenteriez un effet indésirable.
- Si la première perfusion est bien tolérée, la perfusion lors de votre prochaine visite peut être administrée pendant 30 minutes. Vous serez surveillé par un médecin ou un/une infirmier/ère pendant l'administration et pendant au moins 30 minutes suivant l'administration, au cas où vous présenteriez un effet indésirable.
- Le nombre total de perfusions que vous recevrez dépendra de la façon dont vous répondez au traitement et de l'indication traitée.
- Si vous présentez des effets indésirables, votre médecin peut décider de continuer votre traitement mais en diminuant votre dose, de retarder la prochaine administration ou d'arrêter le traitement.

Si vous oubliez de recevoir Kadcyła

Si vous oubliez ou manquez votre rendez-vous pour recevoir Kadcyła, établissez un autre rendez-vous dès que possible. N'attendez pas votre prochaine visite programmée.

Si vous arrêtez de recevoir Kadcyła

N'arrêtez pas le traitement avec ce médicament sans en parler d'abord à votre médecin.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants.

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

- Kadcyła peut provoquer une inflammation ou endommager les cellules du foie, conduisant à une augmentation des taux d'enzymes du foie dans les examens sanguins. Cependant, dans la plupart des cas durant le traitement par Kadcyła, les taux d'enzymes du foie sont augmentés de façon modérée et temporaire, n'entraînent pas de symptômes et n'affectent pas la fonction hépatique.
- Des bleus et des saignements inattendus (comme des saignements de nez).
- Des picotements, une douleur, un engourdissement, des démangeaisons, la sensation que quelque chose rampe sur (ou sous) votre peau, des picotements dans vos mains et vos pieds. Ces symptômes peuvent indiquer une atteinte des nerfs.

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

- Des bouffées de chaleur, des tremblements, de la fièvre, des difficultés à respirer, une diminution de la pression artérielle ou une accélération du pouls pendant la perfusion ou jusqu'à 24 heures après la perfusion – ces signes sont appelés des réactions liées à la perfusion.
- Des problèmes cardiaques peuvent survenir. La plupart des patients ne présenteront pas de symptômes de ces problèmes cardiaques. Si des symptômes surviennent, une toux, un essoufflement au repos ou lorsque vous dormez allongé, une douleur thoracique et des chevilles ou des bras enflés, une sensation de pouls accéléré ou irrégulier peuvent être observés.

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

- Une inflammation de vos poumons peut provoquer des problèmes respiratoires comme un essoufflement (au repos ou lors de tout type d'activité), une toux ou des quintes de toux sèche – ce sont les signes d'une inflammation de vos poumons.
- Votre peau et le blanc de vos yeux deviennent jaunes (jaunisse) – ceux-ci peuvent être les signes d'une atteinte grave du foie.
- Des réactions allergiques peuvent survenir et la plupart des patients présenteront des symptômes modérés comme des démangeaisons ou une sensation d'oppression de la poitrine. Dans des cas plus graves, un gonflement soudain de votre visage ou de votre langue, une difficulté à avaler ou à respirer peuvent survenir.

Fréquence inconnue :

- Si la solution pour perfusion Kadcyła s'est écoulée dans la zone autour du site de perfusion, vous pouvez présenter une douleur, une décoloration, une apparition de cloques et une desquamation de votre peau (nécrose de la peau) au site de perfusion. Vous devez immédiatement informer votre médecin ou votre infirmier/ère.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables graves ci-dessus.

Les autres effets indésirables incluent

Très fréquents:

- diminution du nombre de globules rouges (mise en évidence par un examen sanguin)
- être malade (vomissements)
- diarrhée
- sécheresse buccale
- infection urinaire
- constipation

- douleurs à l'estomac
- toux
- essoufflement
- inflammation de la bouche
- difficultés d'endormissement
- douleur dans les muscles ou les articulations
- fièvre
- maux de tête
- sensation de fatigue
- faiblesse

Fréquents :

- frissons ou symptômes pseudo-grippaux
- diminution des concentrations de potassium (mise en évidence par un examen sanguin)
- éruptions cutanées
- diminution des globules blancs (mise en évidence par un examen sanguin)
- yeux secs, larmoiement ou vision trouble
- yeux rouges ou infectés
- indigestion
- gonflement des jambes et/ou des bras
- saignement des gencives
- augmentation de la pression artérielle
- sensation de vertige
- troubles du goût
- démangeaisons
- pertes de mémoire
- perte de cheveux
- syndrome cutané main-pied (syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire)
- trouble des ongles

Peu fréquents :

- Une autre anomalie pouvant être causée par Kadcylla est une affection connue sous le nom d'hyperplasie nodulaire régénérative du foie. Cette anomalie entraîne un changement de structure du foie. Les patients développent de multiples nodules dans le foie ce qui peut modifier son fonctionnement. Au cours du temps, cela peut conduire à des symptômes comme une sensation de ballonnement ou de gonflement de l'abdomen due à une accumulation de fluide ou à un saignement de vaisseaux sanguins anormaux dans l'œsophage ou le rectum.
- Si la solution pour perfusion de Kadcylla passe dans la zone autour du site de perfusion, vous pouvez développer une sensibilité ou une rougeur de votre peau ou un gonflement au site de perfusion.

Si vous ressentez un des effets indésirables après que le traitement avec Kadcylla ait été arrêté, vous devez immédiatement consulter votre médecin ou votre infirmier/ère et l'informer que vous avez été traité par Kadcylla.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Kadcyła

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

- Tenir ce médicament hors de la vue et la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Lorsqu'il est préparé en solution pour perfusion, Kadcyła est stable jusqu'à 24 heures entre 2°C et 8°C et doit être ensuite éliminé.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kadcyła

- La substance active est le trastuzumab emtansine.
- Kadcyła 100 mg : un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de trastuzumab emtansine. Après reconstitution, un flacon de 5 mL de solution contient 20 mg/mL de trastuzumab emtansine..
- Kadcyła 160 mg : un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 160 mg de trastuzumab emtansine. Après reconstitution, un flacon de 8 mL de solution contient 20 mg/mL de trastuzumab emtansine.
- Les autres composants sont l'acide succinique, l'hydroxyde de sodium (voir rubrique 2 au-dessous de « Informations importantes concernant certains composants de Kadcyła »), le saccharose et le polysorbate 20.

Qu'est-ce que Kadcyła et contenu de l'emballage extérieur

- Kadcyła est une poudre lyophilisée blanche à blanc cassé pour solution à diluer pour perfusion, présentée en flacons de verre.
- Kadcyła est disponible en boîtes contenant 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Fabricant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

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

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

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon afin de s'assurer que le médicament préparé est Kadcylla (trastuzumab emtansine) et non un autre médicament contenant du trastuzumab (par ex. trastuzumab ou trastuzumab déruxtécan).

Kadcylla doit être reconstitué et dilué par un professionnel de santé et administré en perfusion intraveineuse. Il ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Un flacon de Kadcylla reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables (non fournie) est stable pendant 24 heures entre 2°C et 8°C après reconstitution et ne doit pas être congelé.

Une technique d'asepsie appropriée doit être utilisée. Des procédures appropriées pour la préparation des médicaments de chimiothérapie doivent être utilisées.

La solution reconstituée de Kadcylla doit être diluée dans une poche pour perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyoléfine sans PVC et sans latex.

L'utilisation d'un filtre en ligne en polyéthersulfone de 0,20 ou 0,22 microns est requise pour la perfusion lorsque la solution à diluer pour perfusion est diluée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion.

Instructions pour la reconstitution

- **Kadcylla 100 mg** : en utilisant une seringue stérile, injecter lentement 5 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon de 100 mg de trastuzumab emtansine.
- **Kadcylla 160 mg** : en utilisant une seringue stérile, injecter lentement 8 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon de 160 mg de trastuzumab emtansine.
- Retourner le flacon doucement jusqu'à complète dissolution. Ne pas secouer.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration. La solution reconstituée ne doit pas comporter de particules visibles et doit être transparente à légèrement opalescente. La couleur de la solution reconstituée doit être incolore à brun pâle. Ne pas utiliser si la solution reconstituée contient des particules visibles ou est trouble ou décolorée.

Éliminer toute quantité non utilisée. Le produit reconstitué ne contient pas de conservateur et est à usage unique seulement.

Instructions pour la dilution

Déterminer le volume de solution reconstituée requis sur la base d'une dose de 3,6 mg de trastuzumab emtansine/kg de poids corporel :

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Dose totale à administrer (poids corporel (kg) x dose (mg/kg))}}{20 \text{ (concentration de la solution reconstituée en mg/mL)}}$$

La quantité appropriée de solution doit être prélevée du flacon et ajoutée dans une poche pour perfusion contenant 250 mL d'une solution de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) pour perfusion ou de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion. Une solution de glucose (5 %) ne doit pas être utilisée. Une solution de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) pour perfusion peut être utilisée sans un filtre en ligne en polyéthersulfone de 0,20 ou 0,22 microns. Si une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion est utilisée pour la perfusion, un filtre en ligne en polyéthersulfone de 0,20 ou 0,22 microns est requis. Une fois la perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement. Ne pas congeler ou agiter la solution pour perfusion durant la conservation. Si elle a été diluée de façon aseptique, la solution pour perfusion peut être conservée jusqu'à 24 heures entre 2°C et 8°C.