



Chers partenaires,

Nous avons le plaisir de vous annoncer l'enregistrement de **Kadcyla®** (Trastuzumab Entansine) en Algérie dans la prise en charge du cancer du sein métastatique HER2-Positif.

Roche offre aujourd'hui une large gamme de solutions thérapeutiques pour une prise en charge optimale du cancer du sein HER2+ selon les recommandations internationales (ASCO, ESMO, NCCN, SABCS).



Nous vous prions d'agréer, chers partenaires,
l'expression de nos sincères salutations

Pour toute notification d'évènement indésirable, veuillez nous contacter à l'adresse
e-mail: algeria.drug-safety@roche.com, Tel: +213 21 98 25 44 et Fax: +213 21 60 22 61

Roche Algeria SPA
39 rue Bousmaha Khaled Ahmed
(ex 39 rue Belkacem Amani)
Paradou, Hydra, Algiers



ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination Kadcyra®

2. Composition qualitative et quantitative (par unité)

Principe actif: trastuzumab emtansine

Excipients: Acidum succinum, natrium hydroxidum, saccharum, polysorbatum 20 (produit à partir de maïs génétiquement modifié).

3. Forme pharmaceutique

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Poudre stérile pour solution à diluer pour perfusion.

Flacons de 100 mg ou de 160 mg de trastuzumab emtansine.

Après reconstitution avec 5 ml ou 8 ml d'eau pour préparations injectables, la concentration est de 20 mg/ml.

Données cliniques

4-1. Indications thérapeutiques

Kadcyra est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif, inopérable, localement avancé ou métastatique et prétraités par le trastuzumab et un taxane.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour éviter toute erreur de médication, contrôler impérativement les étiquettes des flacons, afin de s'assurer que le médicament préparé et administré est bien Kadcyra (trastuzumab emtansine) et non le trastuzumab. Le traitement par Kadcyra ne doit être instauré que sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients cancéreux.

Les patients traités par Kadcyra doivent présenter un statut HER2 positif, défini par un score 3+ en immunohistochimie ou un taux d'amplification ISH $\geq 2,0$ déterminé par un test validé.

Kadcyra doit être reconstitué et dilué par un professionnel de la santé (voir «Remarques particulières: Remarques concernant la manipulation et l'élimination»). Le produit doit être administré en perfusion intraveineuse et non en bolus intraveineux.

Plan du traitement

La dose recommandée de Kadcyra est de 3,6 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité intolérable. 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 première dose, à la recherche d'une fièvre, de frissons et d'autres réactions liées à la perfusion. Le site de perfusion doit être surveillé étroitement pendant l'administration du médicament afin de détecter toute éventuelle infiltration sous-cutanée (voir «Mises en garde et précautions: Extravasation»).

Si les perfusions précédentes ont été bien tolérées, les doses suivantes de Kadcyra peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Les patients devront de nouveau être surveillés pendant les perfusions et durant au moins les 30 minutes suivantes.

Le débit de perfusion de Kadcyra doit être ralenti ou la perfusion doit être interrompue si le patient développe des symptômes liés à la perfusion (voir «Mises en garde et précautions»). Kadcyra doit être arrêté en cas de survenue de réactions liées à la perfusion potentiellement fatales.

Doses retardées ou oubliées

En cas d'oubli d'une dose prévue, celle-ci doit être administrée aussitôt que possible; il ne faut pas attendre le prochain cycle prévu. Le plan de traitement doit être ajusté de manière à respecter un intervalle de trois semaines entre les doses. La perfusion peut être administrée au débit toléré en dernier par le patient.

Ajustement posologique

Conformément aux directives indiquées dans les tableaux 1-5, la gestion des effets indésirables symptomatiques peut nécessiter une interruption passagère du traitement, une réduction de la dose ou un arrêt du traitement par Kadcyra.

Une fois que la dose de Kadcyra a été réduite, elle ne doit plus être augmentée de nouveau.

Tableau 1 Plan de réduction de la dose

Plan de réduction de la dose	Palier de dose
Dose initiale	3,6 mg/kg
Première réduction de la dose	3 mg/kg
Deuxième réduction de la dose	2,4 mg/kg
Nécessité d'une autre réduction de la dose	Arrêter le traitement

Tableau 2 Directives sur l'ajustement posologique en cas d'élévation des transaminases (AST/ALT) (voir «Mises en garde et précautions: Généralités, Hépatotoxicité»)

Grade 2 (>2,5 et ≤ 5 LSN)	Grade 3 (>5 et ≤ 20 LSN)	Grade 4 (>20x LSN)
Poursuivre le traitement au même palier de dose	Ne plus administrer Kadcyra jusqu'à ce que l'augmentation du taux d'AST/ALT soit revenue à un grade ≤ 2 , puis réduire la dose d'un palier.	Arrêter Kadcyra

ALT = Alanine transaminase; AST = Aspartate transaminase; LSN = Limite supérieure de la normale.

Tableau 3 Directives sur l'ajustement posologique en cas d'hyperbilirubinémie

(voir «Mises en garde et précautions: Généralités, Hépatotoxicité»)

Grade 2 (>1,5 et ≤ 3 LSN)	Grade 3 (>3 et ≤ 10 LSN)	Grade 4 (>10 LSN)
Ne plus administrer Kadcyra jusqu'à ce que l'hyperbilirubinémie soit revenue à un grade ≤ 1 , puis poursuivre le traitement au même palier de dose.	Ne plus administrer Kadcyra jusqu'à ce que l'hyperbilirubinémie soit revenue à un grade ≤ 1 , puis réduire la dose d'un palier.	Arrêter Kadcyra.

Tableau 4 Directives sur l'ajustement posologique en cas de thrombocytopénie

(voir «Mises en garde et précautions: Généralités, thrombocytopénie»)

Grade 3	Grade 4
De 25'000 à <501000/mm ³	<251000/mm ³
Ne pas administrer Kadcyra jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit à nouveau $\geq 75'000$ /mm ³ (grade ≤ 1), puis poursuivre le traitement au même palier de dose.	Ne pas administrer Kadcyra jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit à nouveau $\geq 75'000$ /mm ³ (grade ≤ 1), puis réduire la dose d'un palier.

Tableau 5 Ajustement posologique en cas de dysfonction ventriculaire gauche

(voir «Mises en garde et précautions: Généralités, Dysfonction ventriculaire gauche»)

Insuffisance cardiaque congestive symptomatique	FEVG <40%	FEVG de 40% à $\leq 45\%$ et baisse ≥ 10 points de % par rapport à la valeur initiale	FEVG de 40% à $\leq 45\%$ et baisse <10 points de % par rapport à la valeur initiale	FEVG >45%
Arrêter Kadcyra	Ne pas administrer Kadcyra. Réévaluer la FEVG dans les trois semaines. S'il se confirme que la FEVG est <40%, arrêter Kadcyra.	Ne pas administrer Kadcyra. Réévaluer la FEVG dans les trois semaines. Si la FEVG ne s'est pas normalisée (baisse <10 points de % par rapport à la valeur initiale), arrêter Kadcyra.	Poursuivre le traitement par Kadcyra. Réévaluer la FEVG dans les trois semaines.	Poursuivre le traitement par Kadcyra.

Instructions spéciales pour la posologie

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose de Kadcyra n'est nécessaire chez les patients du groupe d'âge ≥ 65 ans.

Enfants

Aucune étude sur la sécurité et l'efficacité de Kadcyra n'a été réalisée chez les patients pédiatriques.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale de Kadcyra n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir «Pharmacocinétique: Cinétique pour certains groupes de patients»). Les données étant incomplètes, il n'est pas possible de déterminer la nécessité éventuelle d'un ajustement de la dose chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée sur la sécurité et l'efficacité de Kadcyra chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

4-3. Contre-indications

Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.

4-4. Mise en garde et précautions particulières d'emploi

Chez les patients traités par Kadcyra, la positivité HER2 de la tumeur doit être confirmée soit par la mise en évidence d'une surexpression de la protéine HER2 soit par l'amplification du gène.

Pour améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial Kadcyra doit être clairement noté dans le dossier du patient. La substitution par un autre médicament biologique nécessite l'accord du médecin prescripteur. Les indications figurant dans cette information professionnelle ne s'appliquent qu'à Kadcyra.

Au moment de la dernière mise à jour de cette information professionnelle, les données disponibles concernant des patients ayant reçu un traitement par Kadcyra pendant plus de deux ans étaient encore limitées.

Réactions liées à la perfusion

Le traitement par Kadcyra n'a pas été évalué chez des patients chez qui le trastuzumab a été définitivement arrêté en raison de réactions liées à la perfusion (IRR). L'administration de Kadcyra est déconseillée chez de tels patients.

Des réactions liées à la perfusion, caractérisées au moins par un des symptômes tels que bouffées de chaleur avec rougeur du visage (flush), frissons, pyrexie, dyspnée, hypotension, respiration bruyante ou sifflante, bronchospasme et tachycardie, ont été observées au cours des études cliniques réalisées avec Kadcyra. Ces symptômes n'ont généralement pas été intenses (voir «Effets indésirables»). Chez la plupart des patients, ces réactions ont disparu en quelques heures ou en un jour après la fin de la perfusion. Le traitement par Kadcyra doit être interrompu chez les patients présentant une réaction sévère liée à la perfusion. Le traitement par Kadcyra doit être définitivement arrêté en cas de survenue d'une réaction liée à la perfusion potentiellement fatale (voir «Posologie/Mode d'emploi: Ajustement posologique»).

Réactions d'hypersensibilité

Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de Kadcyra chez des patients chez qui le trastuzumab a été définitivement arrêté en raison de réactions d'hypersensibilité. L'utilisation de Kadcyra est déconseillée chez de tels patients. Des réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactoïdes sévères sont survenues au cours des études cliniques avec administration de Kadcyra. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter toute réaction d'hypersensibilité. Les médicaments pour traiter de telles réactions ainsi qu'un équipement d'urgence approprié doivent être disponibles pour une utilisation immédiate.

Toxicité pulmonaire

Des cas de pneumopathie interstitielle (ILD), y compris de pneumonie, dont certains ont entraîné une défaillance pulmonaire aigüe ou le décès du patient, ont été rapportés au cours des études cliniques réalisées avec Kadcyra (voir «Effets indésirables»). Les signes et symptômes comprennent une dyspnée, une toux, une fatigue et des infiltrats pulmonaires.

Il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement par Kadcyra chez les patients chez qui une ILD ou une pneumonie a été diagnostiquée.

Les patients souffrant d'une dyspnée de repos due à des complications de la maladie tumorale avancée ou présentant des comorbidités n'ont pas participé aux études cliniques réalisées avec Kadcyra. Chez ces patients, le risque d'événements pulmonaires est éventuellement augmenté. Il convient de s'abstenir d'instaurer un traitement par Kadcyra chez les patients atteints d'une pneumopathie interstitielle ou d'une pneumonie.

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité, se manifestant essentiellement par des augmentations passagères asymptomatiques des concentrations sériques des transaminases, a été observée dans le cadre d'essais cliniques. Des troubles hépatobiliaires sévères ont cependant aussi été rapportés, dont une hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie et quelques cas avec issue fatale suite à des lésions hépatiques médicamenteuses. On contrôlera

donc les taux des transaminases et de la bilirubine avant tout traitement et avant chaque dose de Kadcyla. Kadcyla n'a pas été évalué chez les patients atteints d'une hépatite virale active (HBV, HCV), d'une infection par le VIH, d'une maladie systémique sévère non contrôlée (par exemple maladie hépatique ou biliaire sévère non contrôlée), ni chez les patients présentant des transaminases sériques >2,5x LNS ou un taux de bilirubine totale >1,5x LNS, un taux d'INR et un temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) >1,5x LNS. Kadcyla doit être définitivement arrêté en cas de survenue simultanée de transaminases sériques >3x LNS et d'un taux de bilirubine globale >2x LNS. Des cas d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie ont été mis en évidence à l'aide de biopsies hépatiques. L'HNR est une maladie rare du foie, caractérisée par une transformation bénigne étendue du parenchyme hépatique en petits nodules régénératifs. L'HNR peut provoquer une hypertension portale non cirrhotique. Le diagnostic d'HNR ne peut être confirmé que par l'histopathologie. Une HNR doit être envisagée chez tous les patients présentant des symptômes cliniques d'une hypertension portale, mais avec des taux des transaminases normaux et sans autres signes de cirrhose. Une HNR sera aussi évoquée chez les patients présentant un CT compatible avec une cirrhose. Une biopsie est indiquée dans ces cas. Le traitement par Kadcyla doit être durablement arrêté si le diagnostic d'HNR est positif.

Dysfonction ventriculaire gauche

Le risque de développement d'une dysfonction ventriculaire gauche est accru chez les patients traités par Kadcyla. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a diminué jusqu'à <40% sous Kadcyla; une insuffisance cardiaque congestive symptomatique représente donc un risque potentiel. Aucun patient présentant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable dans les 6 mois précédant la randomisation, aucun patient présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique ou de troubles sévères du rythme cardiaque ayant nécessité un traitement, ni aucun patient présentant une FEVG <50% avant le début du traitement n'a participé aux études cliniques réalisées avec Kadcyla. Des tests standards de la fonction cardiaque (échocardiogramme ou ventriculographie radio-isotopique MUGA (Multigated-Acquisition)) doivent donc être réalisés avant le début du traitement ainsi qu'à intervalles réguliers (p.ex. tous les trois mois) pendant le traitement par Kadcyla. Les directives spéciales sur l'ajustement posologique ou l'arrêt du traitement sont décrits au paragraphe «Posologie/Mode d'emploi: Ajustement posologique».

Thrombocytopenie

Une thrombocytopenie ou une diminution du nombre de plaquettes sanguines ont été rapportées chez des patients ayant reçu Kadcyla dans le cadre d'études cliniques. La plupart de ces patients présentaient une thrombocytopenie de grade 1 ou 2 ($\geq 50'000/\text{mm}^3$); la valeur la plus basse a été atteinte au 8e jour et les taux se sont généralement améliorés avant la dose suivante prévue avec retour à un grade 0 ou 1 ($\geq 75'000/\text{mm}^3$). Dans les études cliniques, l'incidence et le degré de sévérité de la thrombocytopenie ont été plus élevés chez les patients d'origine asiatique. Lors d'un traitement simultané par Kadcyla et des anticoagulants, le risque d'hémorragies, y compris d'événements sévères, est accru; des événements hémorragiques d'issue fatale ont été observés. Des cas sévères d'événements hémorragiques, dont des hémorragies du système nerveux central, ont été rapportés dans des études cliniques réalisées avec Kadcyla. Ces événements sont survenus indépendamment de l'origine ethnique. Dans certains des cas observés, les patients recevaient simultanément un traitement anticoagulant.

Les patients présentant une thrombocytopenie ($\leq 100'000/\text{mm}^3$) et les patients traités par des anticoagulants doivent être étroitement surveillés durant le traitement par Kadcyla. Il est recommandé de contrôler le nombre de plaquettes avant chaque administration de Kadcyla. Kadcyla n'a pas été évalué chez les patients présentant un nombre de plaquettes $\leq 100'000/\text{mm}^3$ avant le début du traitement. Si la baisse du nombre de plaquettes sanguines est de grade 3 ou plus ($< 50'000/\text{mm}^3$), Kadcyla ne doit pas être administré avant que le taux de plaquettes soit $\geq 75'000/\text{mm}^3$ (grade 1). Se référer à ce sujet au paragraphe «Posologie/Mode d'emploi: Ajustement posologique».

Neurotoxicité

Une neuropathie périphérique, essentiellement de grade 1 et de type sensitive, a été rapportée au cours des études cliniques réalisées avec Kadcyla. Aucun patient présentant une neuropathie périphérique d'un grade ≥ 3 (NCI CTCAE) avant le début du traitement n'a participé aux études cliniques réalisées avec Kadcyla. Kadcyla doit être arrêté passagèrement chez les patients présentant une neuropathie périphérique de grade 3 ou 4, jusqu'à la disparition des symptômes ou jusqu'à un retour à un grade ≤ 2 . Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes/symptômes d'une neurotoxicité.

Extravasation

Des réactions survenues secondairement à une extravasation ont été observées au cours des études cliniques réalisées avec Kadcyla. Ces réactions ont généralement été légères et se sont manifestées par un érythème, une sensibilité au toucher, une irritation cutanée, des douleurs ou une tuméfaction au site de perfusion. Ces réactions sont survenues le plus souvent dans les 24 heures après la perfusion. Aucun traitement spécifique d'une extravasation de Kadcyla n'est actuellement connu. Le site de perfusion doit être étroitement surveillé pendant l'administration du produit afin de déceler toute éventuelle infiltration sous-cutanée.

Patients âgés

Les données étant insuffisantes, la sécurité et l'efficacité de Kadcyla ne peuvent pas être établies chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Perturbation de la fertilité

Aucune étude consacrée à la fertilité sous trastuzumab emtansine n'a été entreprise. Toutefois, en se fondant sur les résultats des études de toxicité générale du trastuzumab emtansine menées chez l'animal et sur les effets pharmacologiques attendus du DMI en tant qu'inhibiteur de microtubule, le trastuzumab emtansine pourrait affecter la fertilité chez l'être humain.

Immunogénicité

Comme pour tous les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel de réponse immunitaire à Kadcyla.

Une recherche d'anticorps anti-médicament (ATA) dirigés contre Kadcyla a été effectuée à différents moments sur un nombre total de 836 participants de six études cliniques. Après avoir reçu une dose de Kadcyla, 5,3% (44/836) des patients ont été testés positifs pour des anticorps anti-trastuzumab emtansine lors de l'une ou de plusieurs des recherches d'anticorps post-dose; les échantillons étaient négatifs au début de l'étude chez 28 de ces patients. La signification clinique de la présence d'anticorps anti-trastuzumab emtansine n'est pas connue à ce jour.

4-5. Interactions médicamenteuses et autres

Aucune étude formelle d'interactions entre Kadcyla et d'autres médicaments n'a été réalisée chez l'être humain. Les études in vitro du métabolisme sur microsomes hépatiques humains révèlent que le DMI, un composant du trastuzumab emtansine, est métabolisé essentiellement par le CYP3A4 et dans une plus faible mesure par le CYP3A5. In vitro, le DMI n'a aucun effet inducteur ou inhibiteur sur le métabolisme médié par le P450. La prudence est recommandée lors de l'administration simultanée de Kadcyla et d'inhibiteurs puissants du CYP3A.

4-6. Grossesse et allaitement Grossesse

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec Kadcyla chez la femme enceinte. Le trastuzumab, un composant de Kadcyla, peut provoquer des lésions ou la mort du fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, des cas d'oligohydramnios, dont certains ont été associés à une hypoplasie pulmonaire fatale du fœtus, sont survenus chez des femmes enceintes ayant reçu du trastuzumab.

Etudes sur l'animal

Aucune étude de toxicologie de la reproduction et du développement embryon-fœtal n'a été menée avec le trastuzumab emtansine. Les expérimentations animales réalisées avec la maytansine, une substance chimiquement très proche et de la même classe des maytansinoïdes que le DMI, révèlent que DMI, le composant actif, cytotoxique et anti-microtubule de Kadcyla, est vraisemblablement tératogène et éven-

tuellement embryotoxique. Lors d'études au cours desquelles du trastuzumab avait été administré à des géonnes gestantes à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg, le trastuzumab passait la barrière placentaire tant lors des phases précoces que tardives de la gestation. Les concentrations de trastuzumab qui en résultaient dans le sang fœtal et dans le liquide amniotique atteignaient approximativement 33% et 25%, respectivement, des concentrations sériques maternelles mais n'étaient pas associées à des anomalies. Kadcyla ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

En cas d'administration de Kadcyla pendant la grossesse ou de survenue d'une grossesse pendant le traitement, il faut avertir la patiente de la possibilité d'une atteinte du fœtus.

Femmes en âge de procréer

Il convient de conseiller aux patientes d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Kadcyla et pendant au moins les 7 mois suivant l'arrêt du traitement.

Allaitement

On ignore si Kadcyla est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux principes actifs sont excrétés dans le lait maternel et que Kadcyla peut entraîner des réactions indésirables sévères chez les enfants allaités, les femmes doivent arrêter l'allaitement avant le début du traitement et ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Kadcyla. L'allaitement ne peut être commencé que 7 mois après l'arrêt du traitement.

4-7. Effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser les machines

Aucune étude n'a été effectuée sur les effets sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines.

4-8. Effets indésirables Étude cliniques

La sécurité de Kadcyla a été évaluée chez 884 patients dans des études cliniques. Les catégories de fréquence utilisées pour les effets indésirables (EI) rapportés en relation avec l'utilisation de Kadcyla au cours des études cliniques sont les suivantes: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rares ($\geq 1/10'000$ et $< 1/1000$).

Infections et infestations

Très fréquents: infections urinaires (13,8%; \geq grade 3: 0,3%).

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique

Très fréquents: thrombocytopenie (32,1%; \geq grade 3: 11,9%), anémie (17,3%; \geq grade 3: 3,5%).

Fréquents: neutropénie (7,7%; \geq grade 3: 2,1%).

Troubles du système immunitaire

Fréquents: hypersensibilité au médicament (2,8%).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents: hypokaliémie (16,1%; \geq grade 3: 3,3%).

Troubles psychiatriques

Très fréquents: insomnie (11,9%; \geq grade 3: 0,2%).

Troubles du système nerveux

Très fréquents: céphalées (29,4%; \geq grade 3: 0,6%), neuropathie périphérique (22,5%; \geq grade 3: 1,7%).

Fréquents: sensation vertigineuse (10,0%; \geq grade 3: 0,3%), dysgueusie (7,9%).

Troubles oculaires

Fréquents: sécheresse oculaire (5,8%), larmoiement accru (4,8%), troubles visuels (5,1%), conjonctivite (4,2%).

Troubles cardiaques

Fréquents: dysfonction ventriculaire gauche (2,1%; \geq grade 3: 0,3%).

Troubles vasculaires

Très fréquents: hémorragie (36,5%; \geq grade 3: 2,0%).

Fréquents: hypertension (6,6%; \geq grade 3: 1,0%).

Organes respiratoires (Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux)

Très fréquents: épistaxis (25,2%; \geq grade 3: 0,5%), toux (20,5%; \geq grade 3: 0,1%), dyspnée (14,8%; \geq grade 3: 1,5%).

Occasionnels: pneumonie (0,8%; \geq grade 3: 0,1%).

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents: nausées (43,0%; \geq grade 3: 1,1%), constipation (26,5%; \geq grade 3: 0,6%).

vomissements (20,9%; \geq grade 3: 0,8%), diarrhée (21,3%; \geq grade 3: 1,0%), sécheresse buccale (18,7%), douleurs abdominales (18,8%; \geq grade 3: 0,9%), stomatite (15,0%; \geq grade 3: 0,1%).

Fréquents: dyspepsie (9,3%; \geq grade 3: 0,1%).

Troubles hépato-biliaires

Très fréquents: augmentation des transaminases (28,6%; \geq grade 3: 7,2%).

Fréquents: augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline (6,4%; \geq grade 3: 0,5%).

Occasionnels: insuffisance hépatique (0,5%; \geq grade 3: 0,5%), hyperplasie nodulaire régénérative (0,1%), hypertension portale (0,2%; \geq grade 3: 0,1%).

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Très fréquents: éruption cutanée (13,0%). **Fréquents:** prurit (5,5%; \geq grade 3: 0,1%). **Rare:** réactions cutanées sévères (0,2%).

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Très fréquents: douleurs de l'appareil locomoteur (40,8%; \geq grade 3: 3,2%), arthralgie (20,1%; \geq grade 3: 0,9%), myalgie (12,4%; \geq grade 3: 0,3%).

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration

Très fréquents: fatigue (46,4%; \geq grade 3: 3,2%), pyrexie (23,6%; \geq grade 3: 0,3%), asthénie (14,1%; \geq grade 3: 0,9%), frissons (10,7%).

Fréquents: œdème périphérique (9,2%; \geq grade 3: 0,1%). **Lésions, intoxications et complications liées**

aux procédures **Fréquents:** réaction liée à la perfusion (4,5%; \geq grade 3: 0,1%).

4-9. Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de trastuzumab emtansine. Le patient doit être étroitement surveillé lors d'un surdosage. Des cas de surdosage lors d'un traitement par le trastuzumab emtansine sont connus, la plupart d'entre eux ayant été associés à une thrombocytopenie. Un décès est survenu chez un patient ayant reçu par erreur 6 mg/kg de trastuzumab emtansine, celui-ci est décédé environ trois semaines après le surdosage. Aucune relation n'a pu être établie.

Propriétés pharmacologiques 5-1. Pharmacodynamique Code ATC: L01XC14

Mécanisme d'action/Pharmacodynamie

Mécanisme, le trastuzumab emtansine, est un conjugué anticorps-médicament dirigé contre le HER2. Il se compose du trastuzumab, un anticorps humanisé IgG1 anti-HER2, qui est relié par une liaison covalente à l'agent anti-microtubule DMI (un dérivé de la maytansine) par l'intermédiaire de l'agent de liaison stable thioether MCC (4-[N-maléimidométhyl]-cyclohexane-1-carboxylate). L'emtansine désigne le complexe MCC-DMI. Chaque molécule de trastuzumab est conjuguée en moyenne avec 3,5 molécules de DMI.

La conjugaison de DMI au trastuzumab procure au principe actif cytotoxique une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant HER2, ce qui améliore la délivrance de DMI directement à l'intérieur des cellules malignes. Une fois lié à HER2, Kadcyla subit une internalisation dans la cellule, médiée par les récepteurs, puis est dégradé dans les lysosomes. Ceci entraîne la libération des catabolites cytotoxiques contenant le DMI (essentiellement lysine-MCC-DMI).

Kadcyla combine les mécanismes d'action du trastuzumab et du DMI. Comme le trastuzumab, Kadcyla se lie au domaine extracellulaire (ECD) IV de HER2, ainsi qu'aux récepteurs Fcy et au complément C1q. Par ailleurs, comme le trastuzumab, Kadcyla inhibe le clivage (shedding) de l'ECD de HER2 ainsi que la transmission des signaux de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3-K) et induit une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) dans les cellules humaines du cancer du sein surexprimant HER2.

Le DMI, le composant actif cytotoxique de Kadcyla, se lie à la tubuline. En inhibant la polymérisation de la tubuline, le DMI et Kadcyla bloquent les cellules dans la phase G2/M du cycle cellulaire, ce qui entraîne finalement la mort cellulaire par apoptose. Les résultats des tests de cytotoxicité in vitro montrent que le DMI est 20 à 200 fois plus efficace que les taxanes et les alcaloïdes de la pervenche.

L'agent de liaison MCC limite la libération systémique et augmente la délivrance ciblée de DMI, comme l'a montré le dosage d'un taux plasmatique très faible de DMI libre.

Efficacité clinique

Cancer du sein métastatique

Une étude clinique de phase III, randomisée, multicentrique, internationale, ouverte (TDM4370g/BO21977) a été réalisée chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif, inopérable, localement avancé ou d'un cancer du sein métastatique, préalablement traités par le trastuzumab et un taxane, y compris par un traitement adjuvant, et ayant présenté une récurrence dans les six mois ayant suivi la fin du traitement adjuvant. Avant l'inclusion dans l'étude, la positivité HER2 de la maladie, définie comme un score 3+ en IHC ou par amplification génique par ISH, a été confirmée dans les échantillons de la tumeur mammaire dans un laboratoire central. Les caractéristiques initiales des patients et des tumeurs étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge moyen des patients randomisés dans le groupe traité par Kadcylla était de 53 ans. La plupart des patients étaient de sexe féminin (99,8%), blancs (72%) et 57% d'entre eux avaient une affection à récepteurs d'estrogènes et/ou de progestérone positifs. Dans cette étude, la sécurité et l'efficacité de Kadcylla ont été comparées à celles de lapatinib plus capécitabine. Au total, 991 patients ont été randomisés et attribués au traitement par Kadcylla ou par lapatinib plus capécitabine comme suit:

Bras Kadcylla: 3,6 mg/kg de Kadcylla par voie intraveineuse (i.v.) pendant 30-90 minutes au jour 1 d'un cycle de 21 jours.

Bras témoin (lapatinib plus capécitabine): 1250 mg/jour de lapatinib par voie orale, une fois par jour, pendant un cycle de 21 jours plus 1000 mg/m² de capécitabine par voie orale, deux fois par jour, aux jours 1-14 d'un cycle de 21 jours.

Les critères co-primaires d'efficacité de l'étude étaient la survie sans progression (progression-free survival, PFS), évaluée par un comité de contrôle indépendant (independent review committee, IRC), la survie globale (overall survival, OS) et les taux de survie après des intervalles de temps définis (à 1 an et à 2 ans). La durée jusqu'à la progression des symptômes, définie comme une diminution de 5 points du score de la sous-échelle «Trial Outcome Index-Breast» (TOI-B) du questionnaire «Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life» (FACT-B QoL), a par ailleurs été enregistrée dans les études cliniques. Une modification de 5 points au TOI-B est considérée comme cliniquement significative.

Tableau 6 Résumé des données d'efficacité de l'étude TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

PFS: survie sans progression (progression-free survival); OS: survie globale (overall survival); OR: réponse objective (objective response).

* Stratifié selon: région du monde (USA, Europe de l'Ouest, autres), nombre de prétraitements chimiothérapeutiques pour la maladie localement avancée ou métastatique (0-1 vs >1) et la maladie viscérale vs non viscérale.

** La première analyse intermédiaire de la survie globale (Overall Survival, OS) a été réalisée au moment de l'analyse primaire de la survie sans progression (Progression-free survival, PFS). Un effet puissant lié au traitement a été constaté, le seuil d'efficacité prédéfini n'a cependant pas été dépassé. Une deuxième analyse intermédiaire de l'OS, dont les résultats figurent dans ce tableau, a été réalisée après la survenue de 331 événements OS.

Un bénéfice thérapeutique a été constaté dans la sous-population de patients n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux systémique préalable pour leur maladie métastatique (n= 118); les hazard ratio pour la PFS et l'OS ont été de 0,51 (IC à 95%: 0,30; 0,85) et de 0,61 (IC à 95%: 0,32; 1,16). Dans le groupe traité par Kadcylla, la PFS médiane a été de 10,8 mois, tandis que l'OS médiane n'a pas été atteinte. Dans le groupe traité par lapatinib plus capécitabine, la PFS médiane a été de 5,7 mois et l'OS médiane de 27,9 mois.

Une étude de phase II randomisée, multicentrique, ouverte (TDM4450g/BO21976) a évalué les effets de Kadcylla par rapport à ceux du trastuzumab plus docétaxel chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique (MBC) HER2 positif et n'ayant pas reçu de chimiothérapie préalable pour le traitement de leurs métastases. Après la randomisation, les patients ont reçu 3,6 mg/kg de Kadcylla par voie i.v. toutes les trois semaines (n= 67) ou une dose de saturation de 8 mg/kg de trastuzumab par voie i.v., suivie d'une dose de 6 mg/kg par voie i.v. toutes les trois semaines, plus 75-100 mg/m² de docétaxel par voie i.v. toutes les trois semaines (n= 70).

Le critère d'efficacité principal était la PFS évaluée par le médecin-investigateur. La PFS médiane a été de 9,2 mois dans le bras traité par trastuzumab plus docétaxel et de 14,2 mois dans le bras traité par Kadcylla (hazard ratio, 0,59; p= 0,035) avec une durée de suivi médiane d'environ 14 mois dans les deux bras. L'ORR (taux de réponse globale) a été de 58,0% lors de l'administration de trastuzumab plus docétaxel et de 64,2% lors de l'administration de Kadcylla. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte avec Kadcylla et a été de 9,5 mois dans le bras témoin.

Pour l'analyse de la survie globale (OS) dans l'étude TDM4450b/BO21976, la date limite fixée pour les données cliniques a été le 31 août 2011. La durée médiane de suivi a été de 12,9 mois dans le bras traité par le trastuzumab emtansine et de 12,4 mois dans le bras traité par trastuzumab plus docétaxel. À cette date, peu de patients (13) étaient décédés dans chaque bras de traitement et les OS étaient comparables dans les bras thérapeutiques (HR = 1,06; IC à 95%: 0,477; 2,352). Étant donné le faible nombre de décès et le fait que 50% des patients randomisés dans le bras traité par trastuzumab plus docétaxel ont été passés après progression confirmée (PD) de la maladie dans le groupe de patients traités par trastuzumab emtansine, les résultats portant sur l'OS doivent être considérés avec prudence. Par ailleurs, une grande partie (>50%) des patients avaient reçu au moins un traitement anticancéreux complémentaire après la progression de leur maladie. La durée jusqu'à la survenue d'une dégradation du score FACT-B TOI a été plus longue dans le bras Kadcylla que dans le bras témoin (la durée médiane jusqu'à la progression des symptômes a été de 7,5 mois dans le bras Kadcylla contre 3,5 mois dans le bras témoin; hazard ratio, 0,58; p= 0,022).

Dans une étude de phase II, à un bras, ouverte (TDM4374g), les effets de Kadcylla ont été évalués chez des patients atteints d'une maladie tumorale HER2 positive, incurable et localement avancée ou d'un MBC. Tous les patients avaient reçu préalablement des traitements anti-HER2 spécifiques (trastuzumab et lapatinib) et une chimiothérapie (anthracycline, taxane et capécitabine) dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant pour leur maladie localement avancée ou métastatique. Le nombre médian d'anticancéreux, rapporté au type d'affection respectif, a été de 8,5 (fourchette: de 5 à 19), tandis que les patients atteints d'une maladie métastatique avaient été traités par un nombre médian d'anti-cancéreux de 7,0 (fourchette: 3-17), incluant tous les médicaments destinés au traitement du cancer du sein.

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

Les critères principaux d'efficacité étaient l'ORR, évaluée par un radiologue indépendant, et la durée de la réponse objective. Comme l'évaluation par l'IRC et par le médecin-investigateur l'a montré, l'ORR a été de 32,7% (IC à 95%: 24,1, 42,1), c.-à-d. n=36 répondants. La durée médiane de la réponse selon l'IRC n'a pas été atteinte (IC à 95%, 4,6 mois jusqu'à non évaluable).

5-2. Pharmacocinétiques Absorption

Kadcylla est administré par voie intraveineuse. Aucune étude n'a été réalisée avec d'autres formes d'administration.

Distribution

Lors d'une administration intraveineuse de Kadcylla toutes les trois semaines, la pharmacocinétique est linéaire dans la fourchette posologique de 2,4 à 4,8 mg/kg. La clearance a été accélérée chez les patients ayant reçu une dose inférieure ou égale à 1,2 mg/kg.

Chez les patients inclus dans TDM4370g/BO21977 et ayant reçu 3,6 mg/kg de Kadcylla par voie intraveineuse toutes les trois semaines, la concentration sérique maximale moyenne (C_{max}) du trastuzumab emtansine s'est élevée à 83,4 (±16,5) mg/ml. Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population après administration intraveineuse, le volume de distribution central du trastuzumab emtansine a été de 3,13 l et a donc correspondu à peu près au volume plasmatique.

In vitro, la liaison moyenne du DM1 aux protéines plasmatiques humaines était de 93%. Le DM1 est un substrat de la P-gp. A la concentration testée la plus élevée de 369 ng/ml, le DM1 n'inhibe pas l'activité in vitro de la P-gp.

Métabolisme

Kadcylla est vraisemblablement dégradé par protéolyse dans les lysosomes cellulaires sans participation

importante des isoenzymes du cytochrome P450. Les produits de dégradation, comprenant le Lys-MCC-DM1, le MCC-DM1 et le DM1, sont décelables dans le plasma humain à faibles concentrations. Dans l'étude TDM4370g/BO21977, les concentrations maximales moyennes de DM1 dans le cycle 1 après administration de Kadcylla ont été continuellement faibles et se sont élevées en moyenne à 4,61 ± 1,61 ng/ml. Les études in vitro du métabolisme sur microsomes hépatiques humains permettent de conclure que le DM1, un composant du trastuzumab emtansine, est essentiellement métabolisé par le CYP3A4 et dans une plus faible mesure par le CYP3A5.

Élimination

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population (PC) après administration intraveineuse de Kadcylla chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif, la clearance de Kadcylla a été de 0,68 l/jour et la demi-vie d'élimination (t_{1/2}) d'environ quatre jours. Aucune accumulation de Kadcylla n'a été constatée après administration de doses répétées en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. Sur la base de l'analyse PC de population, le poids corporel, l'albumine, la somme des plus grands diamètres des lésions cibles d'après les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), le clivage (Shedding) du domaine extracellulaire (ECD) de HER2, la concentration initiale de trastuzumab et l'AST ont été identifiés comme des co-variables statistiquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du trastuzumab emtansine. L'ordre de grandeur de l'effet de ces co-variables sur l'exposition au trastuzumab emtansine va toutefois à l'encontre d'un effet cliniquement significatif sur l'exposition à Kadcylla. Dans des études non cliniques, les produits de dégradation du trastuzumab emtansine, comprenant le DM1, le Lys-MCC-DM1 et le MCC-DM1, sont essentiellement éliminés dans la bile, tandis que l'élimination urinaire est minime.

Cinétique pour certains groupes de patients

L'analyse pharmacocinétique de population de Kadcylla ne montre pas d'effets liés à l'origine ethnique. Comme la plupart des patients inclus dans les études cliniques réalisées avec Kadcylla étaient des femmes, l'effet du sexe sur la pharmacocinétique de Kadcylla n'a pas fait l'objet d'une évaluation formelle.

Patients âgés

L'analyse pharmacocinétique de population de Kadcylla ne montre pas d'effets liés à l'âge. En ce qui concerne la pharmacocinétique de Kadcylla, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les patients des groupes d'âge <65 ans (n= 577), de 65-75 ans (n= 78) et >75 ans (n= 16).

Patients insuffisants rénaux

L'analyse pharmacocinétique de population de Kadcylla ne montre pas d'effets liés à la clearance de la créatinine. La pharmacocinétique de Kadcylla a été comparable chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clearance de la créatinine CrCl 60-89 ml/min, n= 254) ou modérée (CrCl 30 à 59 ml/min, n= 53) et chez les patients présentant une fonction rénale normale (CrCl ≥90 ml/min, n= 361). Les données pharmacocinétiques étant limitées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (CrCl 15-29 ml/min) (n= 1), aucune recommandation posologique ne peut être formulée.

Patients insuffisants hépatiques

Aucune étude formelle de pharmacocinétique n'a été réalisée chez des patients insuffisants hépatiques.

Données pharmaceutiques 6-1. Incompatibilités

Ne pas utiliser de solution de dextrose (5%), car celle-ci provoque la formation d'agrégats de la protéine.

Kadcylla ne doit pas être mélangé ou dilué avec d'autres médicaments.

6-2. Durée de conservation

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Stabilité de la solution reconstituée

La solution reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables doit être utilisée immédiatement. Au besoin, les flacons dont le contenu est reconstitué peuvent être conservés pendant jusqu'à 24 heures à 2-8 °C, puis doivent être éliminés.

Ne pas congeler la solution reconstituée.

Stabilité de la solution pour perfusion contenant le produit reconstitué

La solution de trastuzumab emtansine reconstituée, diluée dans des poches en chlorure de polyvinyle (PVC) ou dans des poches en polyoléfine sans latex et sans PVC contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% ou une solution injectable de chlorure de sodium à 0,45%, peut être conservée avant l'administration pendant jusqu'à 24 heures à 2-8 °C. En cas de dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%, des particules peuvent se former lors du stockage et un filtre de polyéthylsulfone intégré de 0,2-µm ou 0,22 µm (PES) est donc nécessaire pour l'administration.

Ne pas congeler la solution pour perfusion contenant le produit reconstitué.

6-3. Précautions particulières de conservation Conserver le médicament au réfrigérateur (2-8 °C). Tenir le médicament hors de portée des enfants.

6-4. Nature et contenu du récipient

Flacons de poudre stérile pour solution à diluer pour perfusion:

Emballage à 1 flacon de 100mg de trastuzumab emtansine [A]

Emballage à 1 flacon de 160mg de trastuzumab emtansine [A]

6-5. Mode d'emploi

Il convient d'opérer dans des conditions d'asepsie appropriées. Utiliser des procédures appropriées pour la préparation de médicaments chimiothérapeutiques.

Le produit reconstitué ne contient pas de conservateur et est exclusivement à usage unique. Éliminer tout médicament restant non utilisé.

Injecter lentement avec une seringue stérile 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon contenant 100 mg de trastuzumab emtansine, ou 8 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon contenant 160 mg de trastuzumab emtansine.

Faire tourner doucement le flacon jusqu'à dissolution complète du contenu. NE PAS SECOUER!

Conserver le trastuzumab emtansine reconstitué à 2-8 °C; éliminer le trastuzumab emtansine non utilisé après 24 heures.

Avant l'administration, inspecter visuellement la solution reconstituée afin de détecter toute particule ou coloration anormale. La solution reconstituée ne doit pas contenir de particules visibles et doit être limpide à légèrement opalescente. La solution reconstituée doit être incolore à brun clair. Ne pas utiliser si la solution reconstituée contient des particules visibles, est trouble ou colorée.

Instructions pour la dilution

Déterminer le volume de solution nécessaire sur la base d'une dose de 3,6 mg de trastuzumab emtansine par kg de poids corporel (voir «Posologie/Mode d'emploi: plan de réduction de la dose»):

Volume (ml) = poids corporel (kg) x dose (mg/kg)

20 mg/ml (concentration de la solution reconstituée).

Prélever du flacon la quantité appropriée de solution et l'ajouter dans une poche de perfusion contenant 250 ml de chlorure de sodium à 0,45% ou de chlorure de sodium à 0,9%. Ne pas utiliser de solution de dextrose (5%). En cas d'utilisation d'une solution de chlorure de sodium à 0,45%, il n'est pas nécessaire d'interposer un filtre de polyéthylsulfone (PES) de 0,2-µm ou 0,22 µm. En cas d'utilisation d'une solution de chlorure de sodium à 0,9%, il est nécessaire d'interposer un filtre de polyéthylsulfone (PES) de 0,2-µm ou 0,22 µm. Une fois préparée, la perfusion doit être immédiatement administrée. Si elle n'est pas administrée immédiatement, elle peut être conservée au réfrigérateur à 2 °C-8 °C pendant jusqu'à 24 heures. La solution pour perfusion ne doit être ni congelée ni secouée pendant le stockage.

Élimination du médicament non utilisé/expiré

Après la fin du traitement ou après expiration, rapporter tout médicament non utilisé dans son emballage d'origine à la personne qui l'a délivré (médecin ou pharmacien) en vue de son élimination conforme.

Condition de délivrance Liste I

Présentation

Flacons de poudre stérile pour solution à diluer pour perfusion

Emballage à 1 flacon de 100 mg de trastuzumab emtansine [A]

Emballage à 1 flacon de 160 mg de trastuzumab emtansine [A]

Numéro d'identification administrative

62892 (Swissmedic).

Numéro de la décision d'enregistrement en Algérie (en attente de la réception de la décision d'enregistrement)

Titulaire de la décision d'enregistrement

Roche Pharma (Suisse) SA, 4153 Reinach.

ANNEXE II

INFORMATIONS DESTINÉE AU PUBLIC

Indications thérapeutiques Indications/Possibilités d'emploi

Kadcyla est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif, inopérable, localement avancé ou métastatique et prétraités par le trastuzumab et un taxane.

Contre-indications

Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.

Mise en garde et Précautions

Chez les patients traités par Kadcyla, la positivité HER2 de la tumeur doit être confirmée soit par la mise en évidence d'une surexpression de la protéine HER2 soit par l'amplification du gène.

Pour améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial Kadcyla doit être clairement noté dans le dossier du patient. La substitution par un autre médicament biologique nécessite l'accord du médecin prescripteur. Les indications figurant dans cette information professionnelle ne s'appliquent qu'à Kadcyla.

Au moment de la dernière mise à jour de cette information professionnelle, les données disponibles concernant des patients ayant reçu un traitement par Kadcyla pendant plus de deux ans étaient encore limitées.

Réactions liées à la perfusion

Le traitement par Kadcyla n'a pas été évalué chez des patients chez qui le trastuzumab a été définitivement arrêté en raison de réactions liées à la perfusion (IRR). L'administration de Kadcyla est déconseillée chez de tels patients.

Des réactions liées à la perfusion, caractérisées au moins par un des symptômes tels que bouffées de chaleur avec rougeur du visage (flush), frissons, pyrexie, dyspnée, hypotension, respiration bruyante ou sifflante, bronchospasme et tachycardie, ont été observées au cours des études cliniques réalisées avec Kadcyla. Ces symptômes n'ont généralement pas été intenses (voir «Effets indésirables»). Chez la plupart des patients, ces réactions ont disparu en quelques heures ou en un jour après la fin de la perfusion. Le traitement par Kadcyla doit être interrompu chez les patients présentant une réaction sévère liée à la perfusion. Le traitement par Kadcyla doit être définitivement arrêté en cas de survenue d'une réaction liée à la perfusion potentiellement fatale (voir «Posologie/Mode d'emploi: Ajustement posologique»).

Réactions d'hypersensibilité

Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de Kadcyla chez des patients chez qui le trastuzumab a été définitivement arrêté en raison de réactions d'hypersensibilité. L'utilisation de Kadcyla est déconseillée chez de tels patients. Des réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactoides sévères sont survenues au cours des études cliniques avec administration de Kadcyla. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter toute réaction d'hypersensibilité. Les médicaments pour traiter de telles réactions ainsi qu'un équipement d'urgence approprié doivent être disponibles pour une utilisation immédiate.

Toxicité pulmonaire

Des cas de pneumopathie interstitielle (ILD), y compris de pneumonie, dont certains ont entraîné une défaillance pulmonaire aigüe ou le décès du patient, ont été rapportés au cours des études cliniques réalisées avec Kadcyla (voir «Effets indésirables»). Les signes et symptômes comprennent une dyspnée, une toux, une fatigue et des infiltrats pulmonaires.

Il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement par Kadcyla chez les patients chez qui une ILD ou une pneumonie a été diagnostiquée.

Les patients souffrant d'une dyspnée de repos due à des complications de la maladie tumorale avancée ou présentant des comorbidités n'ont pas participé aux études cliniques réalisées avec Kadcyla. Chez ces patients, le risque d'événements pulmonaires est éventuellement augmenté. Il convient de s'abstenir d'instaurer un traitement par Kadcyla chez les patients atteints d'une pneumopathie interstitielle ou d'une pneumonie.

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité, se manifestant essentiellement par des augmentations passagères asymptomatiques des concentrations sériques des transaminases, a été observée dans le cadre d'essais cliniques. Des troubles hépatobiliaires sévères ont cependant aussi été rapportés, dont une hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie et quelques cas avec issue fatale suite à des lésions hépatiques médicamenteuses. On contrôlera donc les taux des transaminases et de la bilirubine avant tout traitement et avant chaque dose de Kadcyla.

Kadcyla n'a pas été évalué chez les patients atteints d'une hépatite virale active (HBV, HCV), d'une infection par le VIH, d'une maladie systémique sévère non contrôlée (par exemple maladie hépatique biliaire sévère non contrôlée), ni chez les patients présentant des transaminases sériques >2,5x LNS ou un taux de bilirubine totale >1,5x LNS, un taux d'INR et un temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) >1,5x LNS. Kadcyla doit être définitivement arrêté en cas de survenue simultanée de transaminases sériques >3x LNS et d'un taux de bilirubine global >2x LNS.

Des cas d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie ont été mis en évidence à l'aide de biopsies hépatiques. L'HNR est une maladie rare du foie, caractérisée par une transformation bénigne étendue du parenchyme hépatique en petits nodules régénératifs. L'HNR peut provoquer une hypertension portale non cirrhotique. Le diagnostic d'HNR ne peut être confirmé que par l'histopathologie. Une HNR doit être envisagée chez tous les patients présentant des symptômes cliniques d'une hypertension portale, mais avec des taux des transaminases normaux et sans autres signes de cirrhose. Une HNR sera aussi évoquée chez les patients présentant un CT compatible avec une cirrhose. Une biopsie est indiquée dans ces cas. Le traitement par Kadcyla doit être durablement arrêté si le diagnostic d'HNR est positif.

Dysfonction ventriculaire gauche

Le risque de développement d'une dysfonction ventriculaire gauche est accru chez les patients traités par Kadcyla. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a diminué jusqu'à <40% sous Kadcyla; une insuffisance cardiaque congestive symptomatique représente donc un risque potentiel. Aucun patient présentant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable dans les 6 mois précédant la randomisation, aucun patient présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique ou de troubles sévères du rythme cardiaque ayant nécessité un traitement, ni aucun patient présentant une FEVG <50% avant le début du traitement n'a participé aux études cliniques réalisées avec Kadcyla. Des tests standards de la fonction cardiaque (échocardiogramme ou ventriculographie radio-isotopique MUGA (Multigated-Acquisition)) doivent donc être réalisés avant le début du traitement ainsi qu'à intervalles réguliers (p.ex. tous les trois mois) pendant le traitement par Kadcyla. Les directives spéciales sur l'ajustement posologique ou l'arrêt du traitement sont décrits au paragraphe «Posologie/Mode d'emploi: Ajustement posologique».

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie ou une diminution du nombre de plaquettes sanguines ont été rapportées chez des patients ayant reçu Kadcyla dans le cadre d'études cliniques. La plupart de ces patients présentaient une thrombocytopénie de grade 1 ou 2 ($\geq 50\ 000/\text{mm}^3$); la valeur la plus basse a été atteinte au 8e jour et les taux se sont généralement améliorés avant la dose suivante prévue avec retour à un grade 0 ou 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$).

Dans les études cliniques, l'incidence et le degré de sévérité de la thrombocytopénie ont été plus élevés chez les patients d'origine asiatique. Lors d'un traitement simultané par Kadcyla et des anticoagulants, le risque d'hémorragies, y compris d'événements sévères, est accru: des événements hémorragiques d'issue fatale ont été observés. Des cas sévères d'événements hémorragiques, dont des hémorragies du système nerveux central, ont été rapportés dans des études cliniques réalisées avec Kadcyla. Ces événements sont survenus indépendamment de l'origine ethnique. Dans certains des cas observés, les patients recevaient simultanément un traitement anticoagulant.

Les patients présentant une thrombocytopénie ($\leq 100\ 000/\text{mm}^3$) et les patients traités par des anticoagulants doivent être étroitement surveillés durant le traitement par Kadcyla. Il est recommandé de contrôler le nombre de plaquettes avant chaque administration de Kadcyla. Kadcyla n'a pas été évalué chez les patients présentant un nombre de plaquettes $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ avant le début du traitement. Si la baisse du nombre de plaquettes sanguines est de grade 3 ou plus ($< 50\ 000/\text{mm}^3$), Kadcyla ne doit pas être administré avant que le taux de plaquettes soit $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ (grade 1). Se référer à ce sujet au paragraphe «Posologie/Mode d'emploi: Ajustement posologique».

Neurotoxicité

Une neuropathie périphérique, essentiellement de grade 1 et de type sensitive, a été rapportée au cours des études cliniques réalisées avec Kadcyla. Aucun patient présentant une neuropathie périphérique d'un grade ≥ 3 (NCI CTCAE) avant le début du traitement n'a participé aux études cliniques réalisées avec Kadcyla. Kadcyla doit être arrêté passagèrement chez les patients présentant une neuropathie périphérique de grade 3 ou 4, jusqu'à la disparition des symptômes ou jusqu'à un retour à un grade ≤ 2 . Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes/symptômes d'une neurotoxicité.

Extravasation

Des réactions survenues secondairement à une extravasation ont été observées au cours des études cliniques réalisées avec Kadcyla. Ces réactions ont généralement été légères et se sont manifestées par un érythème, une sensibilité au toucher, une irritation cutanée, des douleurs ou une tuméfaction au site de perfusion. Ces réactions sont survenues le plus souvent dans les 24 heures après la perfusion. Aucun traitement spécifique d'une extravasation de Kadcyla n'est actuellement connu. Le site de perfusion doit être étroitement surveillé pendant l'administration du produit afin de détecter toute éventuelle infiltration sous-cutanée.

Patients âgés

Les données étant insuffisantes, la sécurité et l'efficacité de Kadcyla ne peuvent pas être établies chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Perturbation de la fertilité

Aucune étude consacrée à la fertilité sous trastuzumab emtansine n'a été entreprise. Toutefois, en se fondant sur les résultats des études de toxicité générale du trastuzumab emtansine menées chez l'animal et sur les effets pharmacologiques attendus du DMI en tant qu'inhibiteur de microtubule, le trastuzumab emtansine pourrait affecter la fertilité chez l'être humain.

Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel de réponse immunitaire à Kadcyla.

Une recherche d'anticorps anti-médicament (ATA) dirigés contre Kadcyla a été effectuée à différents moments sur un nombre total de 836 participants de six études cliniques. Après avoir reçu une dose de Kadcyla, 5,3% (44/836) des patients ont été testés positifs pour des anticorps anti-trastuzumab emtansine lors de l'une ou de plusieurs des recherches d'anticorps post-dose; les échantillons étaient négatifs au début de l'étude chez 28 de ces patients. La signification clinique de la présence d'anticorps anti-trastuzumab emtansine n'est pas connue à ce jour.

Posologie et mode d'emploi

Pour éviter toute erreur de médication, contrôler impérativement les étiquettes des flacons, afin de s'assurer que le médicament préparé et administré est bien Kadcyla (trastuzumab emtansine) et non le trastuzumab.

Le traitement par Kadcyla ne doit être instauré que sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients cancéreux.

Les patients traités par Kadcyla doivent présenter un statut HER2 positif, défini par un score 3+ en immunohistochimie ou un taux d'amplification ISH $\geq 2,0$ déterminé par un test validé.

Kadcyla doit être reconstitué et dilué par un professionnel de la santé (voir «Remarques particulières: Remarques concernant la manipulation et l'élimination»). Le produit doit être administré en perfusion intraveineuse et non en bolus intraveineux.

Plan du traitement

La dose recommandée de Kadcyla est de 3,6 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité intolérable. 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 première dose, à la recherche d'une fièvre, de frissons et d'autres réactions liées à la perfusion. Le site de perfusion doit être surveillé étroitement pendant l'administration du médicament afin de détecter toute éventuelle infiltration sous-cutanée (voir «Mises en garde et précautions: Extravasation»).

Si les perfusions précédentes ont été bien tolérées, les doses suivantes de Kadcyla peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Les patients devront de nouveau être surveillés pendant les perfusions et durant au moins les 30 minutes suivantes.

Le débit de perfusion de Kadcyla doit être ralenti ou la perfusion doit être interrompue si le patient développe des symptômes liés à la perfusion (voir «Mises en garde et précautions»). Kadcyla doit être arrêté en cas de survenue de réactions liées à la perfusion potentiellement fatales.

Doses retardées ou oubliées

En cas d'oubli d'une dose prévue, celle-ci doit être administrée aussitôt que possible; il ne faut pas attendre le prochain cycle prévu. Le plan de traitement doit être ajusté de manière à respecter un intervalle de trois semaines entre les doses. La perfusion peut être administrée au débit toléré en dernier par le patient.

Ajustement posologique

Conformément aux directives indiquées dans les tableaux 1-5, la gestion des effets indésirables symptomatiques peut nécessiter une interruption passagère du traitement, une réduction de la dose ou un arrêt du traitement par Kadcyla.

Une fois que la dose de Kadcyla a été réduite, elle ne doit plus être augmentée de nouveau.

Tableau 1 Plan de réduction de la dose

Plan de réduction de la dose	Palier de dose
Dose initiale	3,6 mg/kg
Première réduction de la dose	3 mg/kg
Deuxième réduction de la dose	2,4 mg/kg
Nécessité d'une autre réduction de la dose	Arrêter le traitement

Tableau 2 Directives sur l'ajustement posologique en cas d'élévation des transaminases (AST/ALT)
(voir «Mises en garde et précautions: Généralités, Hépatotoxicité»)

Grade 2 (>2,5 et ≤5' LSN)	Grade 3 (>5 et ≤20' LSN)	Grade 4 (>20x LSN)
Poursuivre le traitement au même palier de dose	Ne plus administrer Kadcylla jusqu'à ce que l'augmentation du taux d'AST/ALT soit revenue à un grade ≤ 2, puis réduire la dose d'un palier.	Arrêter Kadcylla

ALT = Alanine transaminase; AST = Aspartate transaminase; LSN = Limite supérieure de la normale.

Tableau 3 Directives sur l'ajustement posologique en cas d'hyperbilirubinémie
(voir «Mises en garde et précautions: Généralités, Hépatotoxicité»)

Grade 2 (>1,5 et ≤3' LSN)	Grade 3 (>3 et ≤10' LSN)	Grade 4 (>10' LSN)
Ne plus administrer Kadcylla jusqu'à ce que l'hyperbilirubinémie soit revenue à un grade ≤1, puis poursuivre le traitement au même palier de dose.	Ne plus administrer Kadcylla jusqu'à ce que l'hyperbilirubinémie soit revenue à un grade ≤1, puis réduire la dose d'un palier.	Arrêter Kadcylla.

Tableau 4 Directives sur l'ajustement posologique en cas de thrombocytopenie
(voir «Mises en garde et précautions: Généralités, thrombocytopenie»)

Grade 3	Grade 4
De 25'000 à <505000/mm ³	<255000/mm ³
Ne pas administrer Kadcylla jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit à nouveau ≥75'000/mm ³ (grade E1), puis poursuivre le traitement au même palier de dose.	Ne pas administrer Kadcylla jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit à nouveau ≥75'000/mm ³ (grade E1), puis réduire la dose d'un palier.

Tableau 5 Ajustement posologique en cas de dysfonction ventriculaire gauche
(voir «Mises en garde et précautions: Généralités, Dysfonction ventriculaire gauche»)

Insuffisance cardiaque congestive	FEVG <40%	FEVG de 40% à ≤45% et baisse ≥10 points	FEVG de 40% à ≤45% et baisse <10	FEVG >45%
symptomatique		de % par rapport à la valeur initiale	points de % par rapport à la valeur initiale	
Arrêter Kadcylla	Ne pas administrer Kadcylla. Réévaluer la FEVG dans les trois semaines. S'il se confirme que la FEVG est <40%, arrêter Kadcylla.	Ne pas administrer Kadcylla. Réévaluer la FEVG dans les trois semaines. Si la FEVG ne s'est pas normalisée (baisse <10 points de % par rapport à la valeur initiale), arrêter Kadcylla.	Poursuivre le traitement par Kadcylla. Réévaluer la FEVG dans les trois semaines.	Poursuivre le traitement par Kadcylla.

Instructions spéciales pour la posologie

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose de Kadcylla n'est nécessaire chez les patients du groupe d'âge ≥65 ans.

Enfants

Aucune étude sur la sécurité et l'efficacité de Kadcylla n'a été réalisée chez les patients pédiatriques.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale de Kadcylla n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir «Pharmacocinétique: Cinétique pour certains groupes de patients»). Les données étant incomplètes, il n'est pas possible de déterminer la nécessité éventuelle d'un ajustement de la dose chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée sur la sécurité et l'efficacité de Kadcylla chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines

Aucune étude n'a été effectuée sur les effets sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines.

Autres effets possibles du médicament Effets indésirables

Étude cliniques

La sécurité de Kadcylla a été évaluée chez 884 patients dans des études cliniques. Les catégories de fréquence utilisées pour les effets indésirables (EI) rapportés en relation avec l'utilisation de Kadcylla au cours des études cliniques sont les suivantes: très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100 et <1/10), occasionnels (≥1/1000 et <1/100), rares (≥1/10'000 et <1/1000).

Infections et infestations

Très fréquents: infections urinaires (13,8%; ≥grade 3: 0,3%).

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique

Très fréquents: thrombocytopenie (32,1%; ≥grade 3: 11,9%), anémie (17,3%; ≥grade 3: 3,5%).

Fréquents: neutropénie (7,7%; ≥grade 3: 2,1%).

Troubles du système immunitaire

Fréquents: hypersensibilité au médicament (2,8%).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents: hypokaliémie (16,1%; ≥grade 3: 3,3%).

Troubles psychiatriques

Très fréquents: insomnie (11,9%; ≥grade 3: 0,2%).

Troubles du système nerveux

Très fréquents: céphalées (29,4%; ≥grade 3: 0,6%), neuropathie périphérique (22,5%; ≥grade 3: 1,7%).

Fréquents: sensation vertigineuse (10,0%; ≥grade 3: 0,3%), dysgueusie (7,9%).

Troubles oculaires

Fréquents: sécheresse oculaire (5,8%), larmoiement accru (4,8%), troubles visuels (5,1%), conjonctivite (4,2%).

Troubles cardiaques

Fréquents: dysfonction ventriculaire gauche (2,1%; ≥grade 3: 0,3%).

Troubles vasculaires

Très fréquents: hémorragie (36,5%; ≥grade 3: 2,0%).

Fréquents: hypertension (6,6%; ≥grade 3: 1,0%).

Organes respiratoires (Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux)

Très fréquents: épistaxis (25,2%; ≥grade 3: 0,5%), toux (20,5%; ≥grade 3: 0,1%), dyspnée (14,8%; ≥grade 3: 1,5%).

Occasionnels: pneumonie (0,8%; ≥grade 3: 0,1%).

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents: nausées (43,0%; ≥grade 3: 1,1%), constipation (26,5%; ≥grade 3: 0,6%), vomissements (20,9%; ≥grade 3: 0,8%), diarrhée (21,3%; ≥grade 3: 1,0%), sécheresse buccale (18,7%), douleurs abdominales (18,8%; ≥grade 3: 0,9%), stomatite (15,0%; ≥grade 3: 0,1%).

Fréquents: dyspepsie (9,3%; ≥grade 3: 0,1%).

Troubles hépato-biliaires

Très fréquents: augmentation des transaminases (28,6%; ≥grade 3: 7,2%).

Fréquents: augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline (6,4%; ≥grade 3: 0,5%).

Occasionnels: insuffisance hépatique (0,5%; ≥grade 3: 0,5%), hyperplasie nodulaire régénérative (0,1%), hypertension portale (0,2%; ≥grade 3: 0,1%).

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Très fréquents: éruption cutanée (13,0%).

Fréquents: prurit (5,5%; ≥grade 3: 0,1%).

Rares: réactions cutanées sévères (0,2%).

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Très fréquents: douleurs de l'appareil locomoteur (40,8%; ≥grade 3: 3,2%), arthralgie (20,1%; ≥grade 3: 0,9%), myalgie (12,4%; ≥grade 3: 0,3%).

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration

Très fréquents: fatigue (46,4%; ≥grade 3: 3,2%), pyrexie (23,6%; ≥grade 3: 0,3%), asthénie (14,1%; ≥grade 3: 0,9%), frissons (10,7%).

Fréquents: œdème périphérique (9,2%; ≥grade 3: 0,1%).

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures *Fréquents:* réaction liée à la perfusion (4,5%; ≥grade 3: 0,1%).

Conditions de délivrance

Liste I

Durée de stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Précautions particulières de conservation

Conserver le médicament au réfrigérateur (2-8 °C). Tenir le médicament hors de portée des enfants.

ANNEXE III

ETIQUETTE (Etui)

Dénomination

Kadcylla®

Composition qualitative

trastuzumab emtansine

Composition quantitative

Non applicable (Attente de la validation packaging par le LNCPP)

Forme pharmaceutique

Non applicable (Attente de la validation packaging par le LNCPP)

Nature des excipients ayant un effet notoire

Non applicable (Attente de la validation packaging par le LNCPP)

Indications thérapeutiques

Non applicable

Mode et voie d'administration

Non applicable (Attente de la validation packaging par le LNCPP)

Ne pas laisser à la portée des enfants

Non applicable (Attente de la validation packaging par le LNCPP)

Mise en garde spéciales

Non applicable (Attente de la validation packaging par le LNCPP)

Précautions particulières de conservation

Non applicable (Attente de la validation packaging par le LNCPP)

Précautions particulières d'élimination des produits utilisés ou des déchets dérivés de ces produits

Non applicable (Attente de la validation packaging par le LNCPP)

Nom et adresse du titulaire de la décision

Non applicable (Attente de la validation packaging par le LNCPP)

Produit autorisé

Non applicable (Attente de la validation packaging par le LNCPP)

Conditions de délivrance et de prescription

Non applicable (Attente de la validation packaging par le LNCPP)

Numéro de lot de fabrication

Non applicable (Attente de la validation packaging par le LNCPP)

Date limite d'utilisation

Non applicable (Attente de la validation packaging par le LNCPP)