

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr**KADCYLA<sup>®</sup>

trastuzumab emtansine pour injection

Fiole de 100 mg et 160 mg

**Pour perfusion intraveineuse seulement**

Poudre stérile de concentré pour solution pour perfusion

Anticorps conjugué

Antinéoplasique

Hoffmann-La Roche Limitée  
7070, Mississauga Road  
Mississauga (Ontario) L5N 5M8Canada

Date d'approbation :  
le 20 février 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 212091

KADCYLA<sup>®</sup> est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisée sous licence.  
HERCEPTIN<sup>®</sup> est une marque déposée de Genentech, Inc., utilisée sous licence.  
© Copyright 2013-2018, Hoffmann-La Roche Limitée

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	19
SURDOSAGE.....	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	24
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	27
DIRECTIVES DE MANIPULATION .....	27
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	28
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>29</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	29
ESSAIS CLINIQUES .....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	35
MICROBIOLOGIE.....	35
TOXICOLOGIE .....	35
RÉFÉRENCES .....	42
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>43</b>

# Pr KADCYLA®

trastuzumab emtansine pour injection

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/Concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Perfusion intraveineuse (i.v.)	Fiole à usage unique de 100 mg	Aucun <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>
	Fiole à usage unique de 160 mg	

### DESCRIPTION

KADCYLA (trastuzumab emtansine) est un anticorps conjugué ciblant HER2 qui associe une IgG<sub>1</sub> anti-HER2 humanisée, le trastuzumab, à un inhibiteur des microtubules, le DM1 (un dérivé de la maytansine) par une liaison covalente avec un agent de liaison thioéther stable, le MCC (4-[N-maléimidométhyl] cyclohexane-1-carboxylate). Emtansine désigne le complexe MCC-DM1. En moyenne, 3,5 molécules de DM1 sont conjuguées à chaque molécule de trastuzumab.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

KADCYLA (trastuzumab emtansine), administré en monothérapie, est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER2 chez les patients qui ont reçu au préalable un traitement par HERCEPTIN (trastuzumab) et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent soit avoir reçu un traitement antérieur pour un cancer métastatique, soit avoir présenté une récurrence durant le traitement adjuvant ou dans les 6 mois ayant suivi l'arrêt de ce traitement.

### CONTRE-INDICATIONS

- KADCYLA (trastuzumab emtansine) est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au médicament, à tout ingrédient de la présentation ou à toute composante du contenant. Pour une liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- **Il existe un risque d'erreur de médication en ce qui concerne KADCYLA (trastuzumab emtansine) et HERCEPTIN (trastuzumab). Afin de réduire ce risque au minimum, il importe de vérifier l'étiquette des fioles afin d'assurer que le médicament en préparation qui doit être administré est bien KADCYLA (trastuzumab emtansine) et non HERCEPTIN (trastuzumab). L'ordonnance de KADCYLA doit indiquer à la fois le nom commercial (la marque) et la dénomination commune (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).**
- Toxicité hépatique : l'hépatotoxicité, l'insuffisance hépatique terminale et le décès sont survenus lors de traitements par KADCYLA. Surveiller la fonction hépatique avant l'amorce du traitement ainsi qu'avant chaque dose. Ajuster la dose ou arrêter la médication au besoin (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique et biliaire).
- Cardiotoxicité : KADCYLA peut entraîner une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Évaluer la FEVG avant d'entreprendre le traitement. La surveiller pendant le traitement et, au besoin, interrompre ou arrêter définitivement la médication (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).
- Hémorragies : des cas d'hémorragie mortelle sont survenus dans les essais cliniques chez des patients ne présentant aucun facteur de risque connu, ainsi que chez des patients atteints de thrombopénie et d'autres recevant un traitement par anticoagulant et antiplaquettaire. La prudence s'impose lorsqu'on utilise de tels agents et il faut envisager une surveillance plus étroite lorsqu'il est nécessaire, pour des raisons médicales, de les utiliser en concomitance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).
- Pneumopathie interstitielle : des cas de pneumopathie interstitielle (y compris de pneumonite), dont certains ont mené à un syndrome de détresse respiratoire aigu ou au décès, ont été signalés dans les essais cliniques sur KADCYLA. Il est recommandé de mettre fin définitivement au traitement par KADCYLA si un diagnostic de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite est posé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire).
- Toxicité embryonnaire et fœtale : peut nuire au fœtus ou causer sa mort. Avertir les femmes du risque pour le fœtus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Grossesse).

### Généralités

KADCYLA doit être uniquement prescrit et amorcé par des médecins ayant de l'expérience dans les médicaments oncologiques.

### Appareil cardiovasculaire

#### **Dysfonction ventriculaire gauche**

Les patients traités par KADCYLA courent un risque accru de dysfonction ventriculaire gauche. Une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 40 % a été observée chez des personnes traitées par KADCYLA, ce qui révèle l'exposition à un risque d'insuffisance cardiaque congestive. Dans l'étude pivot TDM4370g/BO21977 (EMILIA), la dysfonction ventriculaire gauche est survenue chez 2,0 % des patients du groupe traité par KADCYLA et 3,3 % des patients du groupe traité par lapatinib avec capécitabine. Dans tous les essais cliniques, la dysfonction ventriculaire gauche est survenue chez 2,1 % des personnes traitées par KADCYLA. Comme le suivi à long

terme de la fonction cardiaque n'avait pas été effectué dans le cadre de l'étude pivot TDM4370g/BO21977 (EMILIA), on ignore l'effet de cardiotoxicité à long terme de KADCYLA.

Effectuer une évaluation standard de la fonction cardiaque (échocardiographie ou ventriculographie isotopique [MUGA]) avant d'amorcer le traitement, puis à intervalles réguliers (p. ex. tous les trois mois) pendant le traitement par KADCYLA. On ignore les effets cardiaques de KADCYLA à long terme. L'interprétation et la demande d'une évaluation de la fonction cardiaque après l'arrêt du traitement, surtout en présence de dysfonction cardiaque préexistante ou de déclin de la FEVG, reviennent au médecin clinicien. Si une analyse de pratique courante révèle une FEVG inférieure à 40 % ou encore une FEVG de 40 à 45 %, mais dont la valeur absolue a baissé de 10 % ou plus depuis que le traitement a commencé, interrompre l'administration de KADCYLA et réévaluer la FEVG dans environ 3 semaines (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique). Le traitement par KADCYLA n'a pas été étudié en présence d'une FEVG < 50 % avant le début du traitement.

### **Effet sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines**

L'effet du trastuzumab emtansine sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines est nul ou négligeable.

La portée des effets indésirables signalés tels que la fatigue, les céphalées, les étourdissements et la vision trouble sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines reste à établir. Il faut conseiller aux patients qui présentent des réactions liées à la perfusion de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser de machines tant que ces symptômes persistent.

## **Hématologie**

### **Hémorragie**

On a observé de rares cas de saignement dont l'issue était mortelle. Des hémorragies graves, touchant notamment le système nerveux central ainsi que les appareils respiratoire et gastro-intestinal, ont été signalées sous KADCYLA; ces manifestations n'étaient pas fonction de l'origine ethnique. En outre, dans certains des cas observés, les patients recevaient un anticoagulant ou un antiplaquettaire, ou présentaient une thrombopénie. Dans d'autres cas, aucun facteur de risque additionnel connu n'a été observé. La prudence s'impose lorsqu'on utilise de tels agents et il faut envisager une surveillance plus étroite lorsqu'il est nécessaire, pour des raisons médicales, de les utiliser en concomitance.

### **Thrombopénie**

La thrombopénie, ou une numération plaquettaire réduite, a été signalée lors des essais cliniques sur KADCYLA (grade  $\geq 3$  chez 105 des 884 personnes traitées; tous les grades chez 284 des 884 personnes traitées). Dans l'étude pivot TDM4370g/BO21977 (EMILIA), la diminution de la numération plaquettaire moyenne dans le groupe recevant KADCYLA était généralement transitoire, le taux minimum survenant au jour 8, pour ensuite se rétablir au grade 1 ou 2 d'ici à la prochaine dose prévue. Lors des essais cliniques, l'incidence et la gravité de la thrombopénie étaient supérieures chez les patients asiatiques (voir Populations particulières).

Dans l'étude pivot TDM4370g/BO21977 (EMILIA), la thrombopénie survenait à une fréquence globale de 31,4 % dans le groupe sous KADCYLA et de 3,3 % dans le groupe sous lapatinib et capécitabine. L'incidence de thrombopénie de grade  $\geq 3$  était de 14,9 % dans le groupe sous

KADCYLA et de 0,4 % dans le groupe sous lapatinib et capécitabine. Dans tous les essais cliniques, la fréquence globale de thrombopénie était de 32,1 % sous KADCYLA. Aussi, l'incidence de thrombopénie de grade  $\geq 3$  était de 11,9 % sous KADCYLA (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Dans l'étude pivot TDM4370g/BO21977 (EMILIA), les saignements sont survenus à une fréquence de 33,3 % dans le groupe traité par KADCYLA et de 16,6 % dans le groupe traité par l'association lapatinib-capécitabine. L'incidence de saignements de grade  $\geq 3$  était de 2,0 % dans le groupe recevant KADCYLA et de 0,8 % dans le groupe recevant le lapatinib et la capécitabine. Dans tous les essais cliniques, la fréquence globale des saignements s'élevait à 36,5 % dans les groupes traités par KADCYLA. Néanmoins, l'incidence de saignements de grade  $\geq 3$  était de 2,0 % dans les groupes traités par KADCYLA (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). La relation causale entre une thrombopénie grave et des saignements abondants n'a pas été établie lors des essais cliniques.

La thrombopénie ( $< 100\ 000/\text{mm}^3$ ) et l'administration d'un traitement anticoagulant doivent être surveillées attentivement pendant le traitement par KADCYLA. Obtenir la numération plaquettaire avant chaque dose de KADCYLA. KADCYLA n'a pas été étudié dans des cas où la numération plaquettaire était inférieure à  $100\ 000/\text{mm}^3$  avant l'amorce du traitement. Si la thrombopénie est de grade 3 ou plus (numération plaquettaire  $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ), ne pas administrer KADCYLA tant que la numération plaquettaire ne s'est pas rétablie au grade 1 ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement posologique).

## **Fonctions hépatique et biliaire**

### **Hépatotoxicité**

On a observé de l'hépatotoxicité, surtout sous forme de hausses asymptomatiques du taux sérique de transaminases (hausses de grades 1 à 4), pendant le traitement par KADCYLA pour des essais cliniques (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques). Les hausses des taux de transaminases étaient généralement transitoires et la hausse maximale était notée 8 jours après le traitement; le retour à un niveau de grade 1 ou inférieur survenait avant le cycle de traitement suivant. Un effet cumulatif de KADCYLA sur les transaminases a été observé. Par ailleurs, dans la majorité des cas, la hausse des transaminases s'est atténuée jusqu'au grade 1 ou à la normale dans les 30 jours suivant la dernière dose de KADCYLA. Néanmoins, des hépatopathies graves ont été observées pendant le traitement par KADCYLA lors des essais cliniques, y compris au moins 2 cas mortels de graves lésions hépatiques causées par une substance (associées à de l'encéphalopathie hépatique) et un cas mortel de défaillance hépatique associée à une hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie. De plus, un cas mortel d'encéphalopathie hépatique a été observé chez un patient atteint d'insuffisance hépatique modérée préexistante. Les cas observés auraient été confondus par des affections comorbides ou des médicaments concomitants dont le potentiel hépatotoxique est connu.

Au cours de l'étude pivot TDM4370g/BO21977 (EMILIA), des hausses des transaminases sont survenues chez 28,8 % des patients traités par KADCYLA et 14,3 % des patients traités par l'association lapatinib-capécitabine. Dans les essais cliniques, les hausses de transaminases touchaient 28,6 % des personnes sous KADCYLA (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Évaluer la fonction hépatique avant de commencer le traitement, puis avant chaque dose de KADCYLA. Les réductions de la dose ou l'arrêt du traitement en fonction des taux de transaminases hépatiques et de bilirubine totale sont décrits sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique.

KADCYLA n'a pas été étudié chez des sujets dont le taux sérique de transaminases dépassait 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou dont le taux de bilirubine totale dépassait 1,5 fois la LSN avant le début du traitement. Il y a lieu d'abandonner définitivement le traitement si les transaminases sériques dépassent le triple de la LSN alors que la bilirubine totale s'élève à plus du double de la LSN.

Des cas d'HNR du foie ont été mis en évidence par des biopsies hépatiques de patients traités par KADCYLA. Dans l'étude pivot TDM4370g/BO21977 (EMILIA), l'HNR était identifiée à partir des biopsies hépatiques de 2 sujets ayant reçu KADCYLA; un cas était signalé en tant qu'une hypertension portale et l'autre, une hausse de la bilirubinémie. Dans tous les essais cliniques, un autre cas d'HNR a été révélé, provoquant une défaillance hépatique dont l'issue était mortelle, comme décrit ci-dessus. Dans les 3 cas d'HNR, le tableau clinique initial comportait une hypertension portale. L'HNR est une hépatopathie rare caractérisée par une transformation répandue et bénigne du parenchyme hépatique en petits nodules régénératifs; cet état pathologique peut entraîner une hypertension portale non cirrhotique. Le diagnostic d'HNR ne peut se confirmer que par l'histopathologie. Envisager l'HNR en présence de symptômes cliniques d'hypertension portale accompagnés ou non d'une topographie évoquant la cirrhose à la tomographie, mais sans autre manifestation de cirrhose et non associés à une hausse des transaminases. Si une HNR est diagnostiquée, arrêter définitivement le traitement par KADCYLA.

### **Système immunitaire**

#### **Réactions liées à la perfusion**

Le traitement par KADCYLA n'a pas été étudié chez des personnes pour lesquelles un traitement par trastuzumab a été arrêté de façon définitive à cause de réactions liées à la perfusion; le traitement par KADCYLA n'est pas recommandé dans de tels cas.

Des réactions liées à la perfusion, caractérisées par au moins un des symptômes suivants : bouffées vasomotrices, frissons, pyrexie, dyspnée, hypotension, respiration sifflante, bronchospasme et tachycardie, ont été signalées dans les essais cliniques sur KADCYLA. Dans l'étude pivot TDM4370g/BO21977 (EMILIA), la fréquence de ces réactions était de 1,4 % à l'administration de KADCYLA et de 0,2 % à l'administration de l'association lapatinib-capécitabine (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Dans la plupart des cas, ces réactions étaient de grade  $\leq 2$  et ont disparu dans les quelques heures ou la journée qui ont suivi l'interruption de la perfusion. Maintenir une observation étroite afin de détecter tout signe de réaction liée à la perfusion, surtout pendant la première perfusion. Le cas échéant, l'évaluation et le suivi du cas doivent se poursuivre jusqu'à la disparition complète des signes et symptômes. Interrompre le traitement par KADCYLA si la réaction liée à la perfusion est grave (grade  $\geq 3$ ). Mettre fin au traitement par KADCYLA définitivement si la réaction liée à la perfusion menace le pronostic vital (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique).

#### **Réactions d'hypersensibilité**

Procéder à une surveillance étroite afin de déceler les réactions d'hypersensibilité, surtout pendant la première perfusion. Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions graves évoquant l'anaphylaxie, ont été observées dans les essais cliniques lors du traitement par KADCYLA. Les médicaments pour traiter de telles réactions, ainsi que du matériel d'urgence, doivent demeurer accessibles dans l'immédiat.

## **Système nerveux**

### **Neurotoxicité**

Une neuropathie périphérique à prédominance sensorielle (p. ex. engourdissement, picotement, douleur, fourmillement, sensation de piqûres aux mains et aux pieds) a été signalée lors des essais cliniques sur KADCYLA. Arrêter temporairement le traitement par KADCYLA en présence de neuropathie périphérique de grade 3 ou 4 jusqu'à ce que les symptômes disparaissent ou s'atténuent à un grade  $\leq 2$ . Une reprise du traitement à une dose réduite serait à envisager en fonction du schéma de réduction posologique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique). Une surveillance clinique continue s'impose en vue de détecter tout signe ou symptôme de neurotoxicité.

Dans l'étude pivot TDM4370g/BO21977 (EMILIA), la fréquence globale de la neuropathie périphérique s'élevait à 21,6 % dans le groupe traité par KADCYLA, et à 13,5 % dans le groupe traité par l'association lapatinib-capécitabine. L'incidence de neuropathie périphérique de grade  $\geq 3$  était de 2,4 % dans le groupe traité par KADCYLA et de 0,2 % dans le groupe traité par l'association lapatinib-capécitabine. Dans tous les essais cliniques, la fréquence globale de la neuropathie périphérique était de 22,5 % sous KADCYLA. Aussi, l'incidence de neuropathie périphérique de grade  $\geq 3$  était de 1,7 % dans le groupe traité par KADCYLA (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

## **Appareil respiratoire**

### **Toxicité pulmonaire**

Des cas de pneumopathie interstitielle, y compris la pneumonite, parfois entraînant un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou une issue mortelle, ont été signalés dans les essais cliniques sur KADCYLA. La pneumopathie interstitielle a été signalée comme étant de la pneumonite à une incidence de 0,8 % (7 cas sur 884 sujets traités), notamment un cas de grade 3, qualifié de pneumonite, et un cas de pneumonite de grade 2 s'étant développé en un syndrome de détresse respiratoire aiguë de grade 4 lors de la réintroduction de KADCYLA. Pendant l'étude pivot TDM4370g/BO21977 (EMILIA), la pneumopathie interstitielle sous forme de pneumonite a été déclarée à une incidence globale de 1,2 % dans le groupe traité par KADCYLA et de 0,0 % dans le groupe traité par l'association lapatinib-capécitabine. Tel que mentionné précédemment, un cas de pneumonite de grade 2 s'est développé en un syndrome de détresse respiratoire aiguë de grade 4; aucun cas de pneumonite de grade  $\geq 3$  n'a été signalé (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Les signes et les symptômes comprenaient la dyspnée, la toux, la fatigue et des infiltrats pulmonaires. Ces événements surviennent parfois dans le cadre d'une réaction liée à la perfusion.

Il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement par KADCYLA si un diagnostic de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite est posé.

La dyspnée au repos causée par les complications d'un cancer avancé ou de la comorbidité est susceptible d'augmenter le risque de manifestations pulmonaires.

Des infections autres que la pneumonite (p. ex. infections gastro-intestinales) ont aussi été signalées lors des essais cliniques sur KADCYLA.



### **Sélection des patients et épreuves diagnostiques**

Le traitement par KADCYLA peut être administré uniquement en présence d'une tumeur surexprimant HER2, dont la surexpression est déterminée par un score de 3+ selon l'immunohistochimie (IHC) ou un ratio de  $\geq 2,0$  selon l'hybridation *in situ* (ISH), évalué par une analyse validée.

### **Peau**

#### **Extravasation**

Pendant les études cliniques sur KADCYLA, des réactions secondaires à l'extravasation ont été observées. Ces réactions étaient habituellement légères et comprenaient de l'érythème, de la sensibilité, de l'irritation cutanée, de la douleur ou une enflure au point de perfusion. De telles réactions ont été observées plus fréquemment dans les 24 heures suivant la perfusion. On ignore le traitement spécifique à l'extravasation de KADCYLA à l'heure actuelle. Une surveillance étroite du point de perfusion s'impose afin de détecter toute infiltration sous-cutanée éventuelle pendant l'administration du médicament.

### **Populations particulières**

**Grossesse :** KADCYLA peut être nuisible ou mortel pour un fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Aucune étude n'a été réalisée sur KADCYLA chez la femme enceinte. Aucune étude sur la reproduction ou la toxicologie du développement n'a été menée pour KADCYLA.

Toutefois, après la commercialisation du trastuzumab (le composant anticorps de KADCYLA), des femmes enceintes qui avaient reçu cet agent ont développé de l'oligoamnios, parfois associé à une hypoplasie pulmonaire mortelle, à des anomalies squelettiques et à une mortalité néonatale. Par ailleurs, le mode d'action du DM1 (le composant de KADCYLA cytotoxique et inhibiteur des microtubules), laisse entendre vraisemblablement que cet agent soit tératogène et toxique pour l'embryon.

KADCYLA ne doit pas être administré à une femme enceinte. Les femmes qui deviennent enceintes doivent communiquer avec leur médecin et être informées de la possibilité de l'atteinte au fœtus. Si une femme enceinte est traitée par KADCYLA, une surveillance étroite par une équipe multidisciplinaire est recommandée.

**Femmes fertiles :** user de prudence afin d'éviter la grossesse en employant au moins deux moyens de contraception pendant le traitement par KADCYLA ainsi que pendant au moins 7 mois après la fin du traitement. Si une grossesse survient, le médecin doit en être immédiatement informé.

**Allaitement :** on ignore si KADCYLA passe dans le lait humain. Une étude menée chez le macaque de Buffon en lactation a montré que le trastuzumab passait dans le lait maternel. Comme l'IgG humaine passe dans le lait humain, et vu le risque de réactions indésirables graves à KADCYLA chez le nourrisson, les femmes doivent arrêter d'allaiter avant d'entreprendre un traitement par KADCYLA. L'allaitement peut commencer 7 mois après la fin du traitement.

**Enfants (< 18 ans) :** l'innocuité et l'efficacité de KADCYLA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) :** sur les 495 patients randomisés pour recevoir KADCYLA pendant l'étude pivot TDM4370g/BO21977 (EMILIA), 65 (13 %) étaient âgées de  $\geq 65$  ans et 11 (2 %), de

≥ 75 ans. Chez les personnes âgées de ≥ 65 ans (n = 138 dans les deux groupes de traitement) les rapports des risques instantanés de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) étaient de 1,06 (IC à 95 % : 0,68; 1,66) et de 1,05 (IC à 95 % : 0,58; 1,91), respectivement. Aussi, chez les personnes âgées de ≥ 65 ans, les effets indésirables de grade ≥ 3 étaient signalés chez 32 des 64 (50 %) patients traités par KADCYLA par rapport à 52 des 73 patients (71,2 %) traités par l'association lapatinib-capécitabine.

Les données obtenues ne suffisent pas pour établir l'innocuité et l'efficacité de KADCYLA chez les personnes âgées de 75 ans et plus.

**Insuffisance rénale :** aucun ajustement à la dose de KADCYLA n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. Le manque de données ne permet pas de déterminer le besoin d'ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Insuffisance rénale, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

**Insuffisance hépatique :** aucun ajustement de la dose initiale de KADCYLA n'est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique). Aucune étude n'a été menée sur l'administration de KADCYLA à des patients atteints d'insuffisance hépatique grave. La prudence est de mise lorsqu'on instaure un traitement chez des patients atteints d'insuffisance hépatique en raison du risque connu d'hépatotoxicité associé à KADCYLA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité).

**Race :** pendant l'étude pivot TDM4370g/BO21977 (EMILIA), l'incidence de thrombopénie de grade ≥ 3 chez les personnes asiatiques s'élevait à 43,5 % dans le groupe traité par KADCYLA et à 1,2 % dans le groupe traité par l'association lapatinib-capécitabine.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Réactions indésirables au médicament observées au cours des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux de réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection de manifestations indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.*

L'innocuité de KADCYLA (trastuzumab emtansine) a été évaluée auprès de plus de 880 patients au cours d'essais cliniques. Le tableau 1 résume les réactions indésirables qui ont été rapportées en association avec l'administration de KADCYLA lors de l'étude pivot TDM4370g/BO21977 (EMILIA). Par ailleurs, le tableau 3 résume les réactions indésirables qui ont été rapportées en association avec l'administration de KADCYLA dans l'ensemble des essais cliniques.

**Tableau 1 Résumé des réactions indésirables au médicament survenues chez  $\geq 1$  % des patients du groupe recevant KADCYLA lors de l'étude randomisée TDM4370g/BO21977 (EMILIA)**

Réactions indésirables (MedDRA) Classification par système organique	KADCYLA (3,6 mg/kg) n = 490 Fréquence (%)		Lapatinib (1 250 mg) + capécitabine (2 000 mg/m <sup>2</sup> ) n = 488 Fréquence (%)	
	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>				
Thrombopénie	154 (31,4)	73 (14,9)	16 (3,3)	2 (0,4)
Anémie	72 (14,7)	22 (4,5)	51 (10,5)	12 (2,5)
Neutropénie	37 (7,6)	11 (2,2)	53 (10,9)	22 (4,5)
Leucopénie	21 (4,3)	5 (1,0)	23 (4,7)	6 (1,2)
<b>Troubles cardiaques</b>				
Dysfonction ventriculaire gauche	10 (2,0)	1 (0,2)	16 (3,3)	2 (0,4)
<b>Troubles oculaires</b>				
Vue brouillée	22 (4,5)	0	4 (0,8)	0
Conjonctivite	20 (4,1)	0	11 (2,3)	0
Sécheresse oculaire	20 (4,1)	0	15 (3,1)	0
Hausse de la production de larmes	16 (3,3)	0	12 (2,5)	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausées	196 (40,0)	4 (0,8)	221 (45,3)	12 (2,5)
Constipation	131 (26,7)	2 (0,4)	55 (11,3)	0,0
Diarrhée	122 (24,9)	9 (1,8)	390 (79,9)	102 (20,9)
Vomissements	94 (19,2)	4 (0,8)	146 (29,9)	22 (4,5)
Douleur abdominale	91 (18,6)	4 (0,8)	86 (17,6)	8 (1,6)
Sécheresse buccale	82 (16,7)	0	24 (4,9)	1 (0,2)
Stomatite	69 (14,1)	1 (0,2)	160 (32,8)	12 (2,4)
Dyspepsie	45 (9,2)	0	56 (11,5)	2 (0,4)
Saignement gingival	21 (4,3)	0	7 (1,4)	0
<b>Organisme entier ou point d'injection</b>				
Fatigue	179 (36,5)	12 (2,4)	138(28,3)	17 (3,5)
Pyrexie	91 (18,6)	1 (0,2)	41 (8,4)	2 (0,4)
Asthénie	88 (18,0)	2 (0,4)	87 (17,8)	8 (1,6)
Frissons	38 (7,8)	0	15 (3,1)	0
Œdème périphérique	35 (7,1)	0	40 (8,2)	1 (0,2)
<b>Troubles immunitaires</b>				
Hypersensibilité au médicament	11 (2,2)	0	4 (0,8)	0
<b>Infections et infestations</b>				
Infection des voies urinaires	58 (11,8)	3 (0,6)	24 (4,9)	0
<b>Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention</b>				
Réactions liées à la perfusion	7 (1,4)	0	1 (0,2)	0
<b>Épreuves de laboratoire</b>				
Hausse des transaminases	141 (28,8)	39 (8,0)	70 (14,3)	12 (2,5)
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	23 (4,7)	2 (0,4)	18 (3,7)	2 (0,4)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>				
Hypokaliémie	50 (10,2)	13 (2,7)	48 (9,8)	23 (4,7)
<b>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>				
Douleur musculo-squelettique	182 (37,1)	9 (1,8)	150 (30,7)	7 (1,4)
Arthralgie	96 (19,6)	3 (0,6)	43 (8,8)	0

Réactions indésirables (MedDRA) Classification par système organique	KADCYLA (3,6 mg/kg) n = 490 Fréquence (%)		Lapatinib (1 250 mg) + capécitabine (2 000 mg/m <sup>2</sup> ) n = 488 Fréquence (%)	
	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Myalgie	69 (14,1)	3 (0,6)	18 (3,7)	0
<b>Trouble du système nerveux</b>				
Céphalées	140 (28,6)	4 (0,8)	72 (14,8)	4 (0,8)
Neuropathie périphérique	106 (21,6)	12 (2,4)	66 (13,5)	1 (0,2)
Étourdissements	52 (10,6)	2 (0,4)	53 (10,9)	1 (0,2)
Dysgueusie	40 (8,2)	0	20 (4,1)	1 (0,2)
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Insomnie	60 (12,2)	2 (0,4)	43 (8,8)	1 (0,2)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Épistaxis	113 (23,1)	1 (0,2)	41 (8,4)	0
Toux	90 (18,4)	1 (0,2)	64 (13,1)	1 (0,2)
Dyspnée	58 (11,8)	4 (0,8)	39 (8,0)	2 (0,4)
Pneumonite	6 (1,2)	0	0	0
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>				
Éruption cutanée	58 (11,8)	0	134 (27,5)	10 (2,0)
Prurit	27 (5,5)	1 (0,2)	46 (9,4)	0
Alopécie	17 (3,5)	0	22 (4,5)	0
Trouble unguéal	14 (2,9)	0	45 (9,2)	3 (0,6)
Syndrome de dysesthésie palmo-plantaire	7 (1,4)	0	288 (59,0)	86 (17,6)
Urticaire	5 (1,0)	0	7 (1,4)	5 (1,0)
<b>Troubles vasculaires</b>				
Hémorragie	163 (33,3)	10 (2,0)	81 (16,6)	4 (0,8)
Hypertension	26 (5,3)	6 (1,2)	11 (2,3)	2 (0,4)

**Liste 1 : Les réactions indésirables ci-dessous ont été signalées à une incidence < 1 % chez les patients de l'étude TDM4370g/BO21977 (EMILIA)**

**Troubles du système nerveux :** troubles de la mémoire

**Troubles hépatobiliaires :** hépatotoxicité, hyperplasie nodulaire régénérative\*, hypertension portale\*

\* Dans un cas, l'hyperplasie nodulaire régénérative et l'hypertension portale sont survenues chez la même personne.

**Tableau 2 Résumé des manifestations indésirables (MI)\* prises en compte dont l'incidence totale était  $\geq 2$  % supérieure dans le groupe recevant KADCYLA par rapport au groupe recevant l'association lapatinib-capécitabine lors de l'étude randomisée TDM4370g/BO21977 (EMILIA)**

Catégorie des manifestations indésirables prises en compte Terme privilégié par MedDRA	KADCYLA (3,6 mg/kg) n = 490	Lapatinib (1 250 mg) + capécitabine (2 000 mg/m <sup>2</sup> ) n = 488
	Fréquence (%)	Fréquence (%)
	Tous les grades n (%)	Tous les grades n (%)
<b>Troubles oculaires</b>		
-Total-	36 (7,3)	11 (2,3)
Vue brouillée	22 (4,5)	4 (0,8)
Altération visuelle	7 (1,4)	2 (0,4)
Baisse de l'acuité visuelle	4 (0,8)	3 (0,6)
Photopsie	2 (0,4)	0
Amblyopie	1 (0,2)	0
Cécité transitoire	1 (0,2)	0
Diplopie	0	1 (0,2)
Neuropathie optique	1 (0,2)	0
Scotome scintillant	0	1 (0,2)
<b>Hémorragie</b>		
-Total-	163 (33,3)	81 (16,6)
Épistaxis	113 (23,1)	41 (8,4)
Saignement gingival	21 (4,3)	7 (1,4)
Hémorragie vaginale	13 (2,7)	9 (1,8)
Contusion	8 (1,6)	5 (1,0)
Hémorragie rectale	8 (1,6)	5 (1,0)
Pétéchies	12 (2,4)	0
Selles sanglantes	6 (1,2)	4 (0,8)
Ménorragie	3 (0,6)	4 (0,8)
Métrorragie	5 (1,0)	2 (0,4)
Hématome	6 (1,2)	0
Hémoptysie	4 (0,8)	2 (0,4)
Ecchymose	5 (1,0)	0
Hémorragie hémorroïdale	1 (0,2)	3 (0,6)
Hémorragie cutanée	2 (0,4)	2 (0,4)
Hémorragie gastro-intestinale	2 (0,4)	0
Hémorragie	1 (0,2)	1 (0,2)
Hémorragie labiale	1 (0,2)	1 (0,2)
Hémorragie buccale	2 (0,4)	0
Hémorragie linguale	2 (0,4)	0
Hémorragie anale	0	1 (0,2)
Hémorragie conjonctivale	1 (0,2)	0
Hémorragie kystique	0	1 (0,2)
Hématome extradural	0	1 (0,2)
Hémorragie génitale	0	1 (0,2)
Hématémèse	0	1 (0,2)
Hématurie	0	1 (0,2)
Diathèse hémorragique	1 (0,2)	0
Hémorragie intestinale	1 (0,2)	0
Saignement du lit unguéal	0	1 (0,2)
Exsudat sanguinolent du mamelon	0	1 (0,2)
Hématome pelvien	1 (0,2)	0

<b>Catégorie des manifestations indésirables prises en compte Terme privilégié par MedDRA</b>	<b>KADCYLA (3,6 mg/kg) n = 490 Fréquence (%)</b>	<b>Lapatinib (1 250 mg) + capécitabine (2 000 mg/m<sup>2</sup>) n = 488 Fréquence (%)</b>
	<b>Tous les grades n (%)</b>	<b>Tous les grades n (%)</b>
Hémorragie de l'ulcère gastroduodéal	0	1 (0,2)
Hématome après une intervention	1 (0,2)	0
Hémorragie après une intervention	1 (0,2)	0
Purpura	0	1 (0,2)
Hémorragie sous-durale	0	1 (0,2)
Hémorragie de la tumeur	0	1 (0,2)
Hémorragie ulcéreuse	1 (0,2)	0
Hémorragie des voies gastro-intestinales supérieures	1 (0,2)	0
Hémorragie utérine	1 (0,2)	0
Hémorragie de la plaie	0	1 (0,2)
<b>Hépatotoxicité</b>		
-Total-	159 (32,4)	128 (26,2)
Hausse de l'aspartate aminotransférase	113 (23,1)	49 (10,0)
Hausse de l'alanine aminotransférase	87 (17,8)	45 (9,2)
Hyperbilirubinémie	8 (1,6)	44 (9,0)
Hausse de la bilirubinémie	15 (3,1)	31 (6,4)
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	23 (4,7)	18 (3,7)
Hausse des transaminases	16 (3,3)	5 (1,0)
Hausse de la gamma-glutamyltransférase	10 (2,0)	0
Hypoalbuminémie	4 (0,8)	4 (0,8)
Anomalie des résultats d'analyses de la fonction hépatique	4 (0,8)	3 (0,6)
Hépatite cytolytique	3 (0,6)	3 (0,6)
Ictère	0	4 (0,8)
Hausse d'enzymes hépatiques	2 (0,4)	1 (0,2)
Douleur hépatique	3 (0,6)	0
Hypertension portale	2 (0,4)	0
Angiome stellaire	2 (0,4)	0
Taux anormal d'aspartate aminotransférase	1 (0,2)	0
Anomalie de la fonction hépatique	0	1 (0,2)
Hépatite toxique	1 (0,2)	0
Hépatotoxicité	1 (0,2)	0
Hypertransaminasémie	0	1 (0,2)
<b>Réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion</b>		
-Total-	21 (4,3)	0
Hypersensibilité	7 (1,4)	0
Réaction liée à la perfusion	7 (1,4)	0
Œdème facial	3 (0,6)	0
Urticaire	2 (0,4)	0
Œdème oculaire	1 (0,2)	0
Œdème pharyngé	1 (0,2)	0
<b>Neuropathie périphérique</b>		
-Total-	127 (25,9)	92 (18,9)
Neuropathie périphérique	53 (10,8)	28 (5,7)
Neuropathie périphérique sensorielle	32 (6,5)	26 (5,3)
Paresthésie	31 (6,3)	18 (3,7)
Hypoesthésie	14 (2,9)	9 (1,8)
Faiblesse musculaire	6 (1,2)	11 (2,3)
Neurotoxicité	6 (1,2)	2 (0,4)

<b>Catégorie des manifestations indésirables prises en compte Terme privilégié par MedDRA</b>	<b>KADCYLA (3,6 mg/kg) n = 490 Fréquence (%)</b>	<b>Lapatinib (1 250 mg) + capécitabine (2 000 mg/m<sup>2</sup>) n = 488 Fréquence (%)</b>
	<b>Tous les grades n (%)</b>	<b>Tous les grades n (%)</b>
Neuropathie périphérique motrice	5 (1,0)	2 (0,4)
Sensation de brûlure	3 (0,6)	2 (0,4)
Polyneuropathie	4 (0,8)	1 (0,2)
Perturbation de la démarche	1 (0,2)	3 (0,6)
Néuralgie	3 (0,6)	1 (0,2)
Trouble sensoriel	1 (0,2)	3 (0,6)
Dysesthésie	1 (0,2)	1 (0,2)
Formication	2 (0,4)	0
Dysfonctionnement moteur	1 (0,2)	1 (0,2)
Aréflexie	1 (0,2)	0
Hypotonie	0	1 (0,2)
Sensation de brûlure cutanée	0	1 (0,2)
<b>Thrombopénie</b>		
-Total-	155 (31,6)	16 (3,3)
Thrombopénie	143 (29,2)	14 (2,9)
Baisse de la numération plaquettaire	14 (2,9)	3 (0,6)
Trouble plaquettaire	1 (0,2)	0

\*Définition d'un effet indésirable : événement signalé, indifféremment du lien causal

**Tableau 3 Résumé des réactions indésirables au médicament survenues chez  $\geq 1$  % des patients traités par KADCYLA**

Effets indésirables au médicament (MedDRA) Classification par système organique	KADCYLA	
	Tous les grades n (%) N = 884	Grades 3-5 n (%) N = 884
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>		
Thrombopénie	284 (32,1)	105 (11,9)
Anémie	153 (17,3)	31 (3,5)
Neutropénie	68 (7,7)	19 (2,1)
Leucopénie	46 (5,2)	5 (0,6)
<b>Troubles cardiaques</b>		
Dysfonction ventriculaire gauche	19 (2,1)	3 (0,3)
<b>Troubles oculaires</b>		
Sécheresse oculaire	51 (5,8)	0
Augmentation de la production de larmes	42 (4,8)	0
Vue brouillée	45 (5,1)	0
Conjonctivite	37 (4,2)	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	380 (43,0)	10 (1,1)
Constipation	234 (26,5)	5 (0,6)
Vomissements	185 (20,9)	8 (0,9)
Diarrhée	188 (21,3)	9 (1,0)
Sécheresse buccale	165 (18,7)	0
Douleur abdominale	166 (18,8)	8 (0,9)
Stomatite	133 (15,0)	1 (0,1)
Dyspepsie	82 (9,3)	1 (0,1)
Saignement gingival	31 (3,5)	0
<b>Organisme entier ou point d'injection</b>		
Fatigue	410 (46,4)	28 (3,2)
Pyrexie	209 (23,6)	3 (0,3)
Asthénie	125 (14,1)	8 (0,9)
Frissons	95 (10,7)	0
Œdème périphérique	81 (9,2)	1 (0,1)
<b>Troubles immunitaires</b>		
Hypersensibilité au médicament	25 (2,8)	0
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies urinaires	122 (13,8)	3 (0,3)
<b>Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention</b>		
Réaction liée à la perfusion	40 (4,5)	1 (0,1)
<b>Épreuves de laboratoire</b>		
Hausse des transaminases	253 (28,6)	64 (7,2)
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	57 (6,4)	4 (0,5)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Hypokaliémie	142 (16,1)	29 (3,3)
<b>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>		
Douleur musculo-squelettique	361 (40,8)	28 (3,2)
Arthralgie	178 (20,1)	8 (0,9)
Myalgie	110 (12,4)	3 (0,3)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	260 (29,4)	5 (0,6)
Neuropathie périphérique	199 (22,5)	15 (1,7)
Étourdissements	88 (10,0)	3 (0,3)



Effets indésirables au médicament (MedDRA)	KADCYLA	
	Tous les grades n (%) N = 884	Grades 3-5 n (%) N = 884
Classification par système organique		
Dysgueusie	70 (7,9)	0
Troubles de la mémoire	12 (1,4)	1 (0,1)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie	105 (11,9)	2 (0,2)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Épistaxis	223 (25,2)	4 (0,5)
Toux	181 (20,5)	1 (0,1)
Dyspnée	131 (14,8)	13 (1,5)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Éruption cutanée	115 (13,0)	0
Prurit	49 (5,5)	1 (0,1)
Alopécie	33 (3,7)	0
Trouble unguéal	26 (2,9)	0
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	11 (1,2)	0
Urticaire	10 (1,1)	0
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hémorragie	323 (36,5)	18 (2,0)
Hypertension	58 (6,6)	9 (1,0)

**Liste 2 : Les réactions indésirables ci-dessous ont été signalées à une incidence < 1 % chez les patients traités par KADCYLA**

**Troubles hépatobiliaires :** défaillance hépatique, hépatotoxicité, hyperplasie nodulaire régénérative, hypertension portale

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** pneumonite

**Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques**

Le tableau qui suit montre les anomalies dans les résultats d'épreuves de laboratoire observées chez des personnes traitées par KADCYLA pendant l'essai clinique TDM4370g/BO21977 (EMILIA).

**Tableau 4 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire chez les patients de l'étude TDM4370g/BO21977 (EMILIA)**

Paramètre	KADCYLA (3,6 mg/kg)			Lapatinib (1 250 mg) + capécitabine (2 000 mg/m <sup>2</sup> )		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
<b>Hématologique</b>						
Baisse de la numération plaquettaire	407 (84)	69 (14)	15 (3)	101 (21)	2 (< 1)	3 (< 1)
Baisse du taux d'hémoglobine	300 (62)	20 (4)	5 (1)	312 (64)	14 (3)	1 (< 1)
Baisse de la numération des neutrophiles	186 (39)	17 (4)	3 (< 1)	184 (38)	30 (6)	10 (2)

<b>Hépatique</b>						
Hausse de la bilirubine	95 (20)	3 (< 1)	0 (0)	276 (57)	11 (2)	0 (0)
Hausse de l'AST	475 (98)	35 (7)	2 (< 1)	311 (65)	12 (3)	0 (0)
Hausse de l'ALT	397 (82)	23 (5)	1 (< 1)	259 (54)	14 (3)	0 (0)
<b>Potassium</b>						
Baisse de la kaliémie	148 (34)	14 (3)	1 (< 1)	132 (31)	26 (6)	4 (< 1)

## Décès

Cinq personnes (1 %) sont décédées pour des raisons autres que la progression de la maladie dans chaque groupe de l'étude pivot. Dans le groupe sous KADCYLA, quatre des cinq patients en question avaient une septicémie ou une infection, une pneumonie ou une encéphalopathie métabolique, et sont décédés entre 21 et 35 jours après la dernière dose de KADCYLA. Dans le groupe recevant l'association lapatinib-capécitabine, les cinq décès étaient causés par une coronaropathie, une défaillance de plusieurs organes, un coma, un hydrocéphale ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Dans les autres essais cliniques sur KADCYLA, la cause du décès de deux personnes traitées par KADCYLA était inconnue, tandis que neuf autres personnes avaient subi des effets indésirables mortels. Il s'agissait de défaillance hépatique, d'anomalies de la fonction hépatique, de septicémie bactérienne, de défaillance respiratoire, de pneumopathie interstitielle ou de mort subite. Des cas mortels de défaillance hépatique, d'anomalie de la fonction hépatique et d'encéphalopathie métabolique sont aussi décrits sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité.

**Pouvoir immunogène :** comme c'est le cas pour toutes les protéines thérapeutiques, le trastuzumab emtansine est susceptible de provoquer une réponse immunitaire. Parmi les 836 patients de six études cliniques incluses dans les contrôles de dépistage des réponses par des anticorps anti-KADCYLA à diverses étapes, 44 patients (5,3 %) étaient séropositifs une fois ou plus pour des anticorps anti-KADCYLA après l'administration d'une dose; 28 de ces patients avaient un résultat négatif au départ. Compte tenu du faible nombre de patients présentant des anticorps anti-KADCYLA, et vu que l'activité neutralisante de ces anticorps n'a pas été évaluée, la pertinence clinique d'anticorps anti-KADCYLA demeure inconnue.

Les résultats du dosage du pouvoir immunogène dépendent fortement de plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité du dosage, la méthodologie de l'analyse, la manutention des échantillons, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et les maladies sous-jacentes. Pour ces raisons, la comparaison entre l'incidence d'anticorps dirigés contre KADCYLA et celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits risque d'être trompeuse.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

KADCYLA (trastuzumab emtansine) n'a fait l'objet d'aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses chez l'humain. Cependant, les études *in vitro* sur le métabolisme des microsomes hépatiques humains semblent indiquer que le DM1, le composant cytotoxique de KADCYLA (trastuzumab emtansine), est surtout métabolisé par le CYP3A4 mais aussi, à un degré moindre, par le CYP3A5. Le DM1 n'est ni inhibiteur ni inducteur du métabolisme à médiation par P450 *in vitro*. La prudence s'impose si KADCYLA est administré en association avec de puissants inhibiteurs du CYP3A.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine, l'atazanavir, l'indinavir, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la téli-thromycine et le voriconazole) et de KADCYLA est à éviter, compte tenu du risque d'augmentation de l'exposition au DM1 et de sa toxicité. Envisager d'administrer plutôt un autre médicament dont la capacité d'inhiber le CYP3A4 est nulle ou minime. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est inévitable, envisager de reporter le traitement par KADCYLA jusqu'à ce que les puissants inhibiteurs du CYP3A4 aient été éliminés de la circulation (environ 3 demi-vies d'élimination des inhibiteurs) si possible. Dans le cas où l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de KADCYLA ne peut être reportée, une étroite surveillance s'impose afin de détecter toute réaction indésirable.

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

Les interactions avec les produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-épreuve de laboratoire**

Aucune interaction entre le médicament et les résultats d'épreuves de laboratoire n'a été établie.

### **Interactions médicament-mode de vie**

Aucune étude concernant l'effet de KADCYLA sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été réalisée.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Il existe un risque d'erreur de médication en ce qui concerne KADCYLA (trastuzumab emtansine) et HERCEPTIN (trastuzumab). Afin d'éviter l'erreur, il importe de vérifier les étiquettes des fioles afin d'assurer que le médicament en préparation pour être administré est bien KADCYLA (trastuzumab emtansine) et non HERCEPTIN (trastuzumab). En outre, s'assurer que la dose recommandée de KADCYLA est administrée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Ces précautions éviteront le surdosage et la toxicité (voir SURDOSAGE).

L'ordonnance de KADCYLA doit comprendre à la fois le nom commercial (la marque) et la dénomination commune. Afin d'améliorer le suivi des produits médicinaux biologiques, le nom commercial et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés (ou mentionnés) dans le dossier du patient.

Administrer le traitement par KADCYLA uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du cancer.

Un professionnel de la santé ayant la formation appropriée doit procéder à la reconstitution et à la dilution de KADCYLA. Administrer KADCYLA par perfusion intraveineuse (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration). Ne pas administrer sous forme d'injection ou de bolus intraveineux.

## **Posologie recommandée et ajustement posologique**

### **Posologie recommandée**

La posologie recommandée de KADCYLA est de 3,6 mg/kg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Ne pas administrer une dose de KADCYLA supérieure à 3,6 mg/kg. Ne pas substituer KADCYLA à HERCEPTIN, ni l'inverse.

Administrer la dose initiale par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Les patients doivent être observés pendant la perfusion ainsi qu'au moins 90 minutes après la dose initiale afin de déceler la fièvre, les frissons ou autres réactions liées à la perfusion. Le risque d'infiltration sous-cutanée pendant l'administration du médicament commande une surveillance étroite du point de perfusion (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Extravasation).

Si les perfusions antérieures ont été bien tolérées, KADCYLA pourra être administré en perfusions de 30 minutes, sous une surveillance qui se poursuivra au moins 30 minutes après la perfusion.

Ralentir ou arrêter la perfusion de KADCYLA en cas de symptômes de réaction liée à la perfusion (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions liées à la perfusion, Réactions d'hypersensibilité). Mettre fin à l'administration de KADCYLA en cas de réactions à la perfusion qui menacent le pronostic vital.

### **Ajustement posologique**

La prise en charge des manifestations indésirables symptomatiques implique une interruption temporaire, une diminution de la dose ou l'arrêt définitif du traitement par KADCYLA, selon les lignes directrices figurant aux tableaux 5 à 9.

Après une diminution de la dose de KADCYLA, ne jamais revenir à une dose plus élevée.

**Tableau 5 Schéma de réduction de la dose**

Schéma de réduction de la dose	Palier posologique
Dose initiale	3,6 mg/kg
Première réduction de la dose	3,0 mg/kg
Deuxième réduction de la dose	2,4 mg/kg
Nécessité d'une autre réduction de la dose	Mettre fin au traitement

**Tableau 6 Lignes directrices d'ajustement posologique en cas de hausse des transaminases (AST/ALT)**

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité)

Grade 2 ( $> 2,5$ à $\leq 5 \times$ LSN)	Grade 3 ( $> 5$ à $\leq 20 \times$ LSN)	Grade 4 ( $> 20 \times$ LSN)
Reprendre la même dose.	Ne pas administrer KADCYLA tant que le taux d'AST/ALT n'est pas revenu à un grade $\leq 2$ , puis réduire la dose d'un palier.	Arrêter définitivement l'administration de KADCYLA.

ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; LSN = limite supérieure de la normale

Arrêter définitivement le traitement par KADCYLA si le taux sérique de transaminases dépasse le triple de la LSN pendant que la bilirubine totale dépasse le double de la LSN.

Arrêter définitivement le traitement par KADCYLA en cas de diagnostic d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie.

**Tableau 7 Lignes directrices d'ajustement posologique en cas d'hyperbilirubinémie**

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité)

Grade 2 ( $> 1,5$ à $\leq 3 \times$ LSN)	Grade 3 ( $> 3$ à $\leq 10 \times$ LSN)	Grade 4 ( $> 10 \times$ LSN)
Ne pas administrer KADCYLA tant que le taux de bilirubine n'est pas revenu à un grade $\leq 1$ , puis reprendre le traitement au même palier posologique.	Ne pas administrer KADCYLA tant que le taux de bilirubine n'est pas revenu à un grade $\leq 1$ , puis réduire la dose d'un palier.	Arrêter définitivement l'administration de KADCYLA.

**Tableau 8 Lignes directrices d'ajustement posologique en cas de thrombopénie**  
(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Thrombopénie)

Grade 3	Grade 4
25 000 à < 50 000/mm <sup>3</sup>	< 25 000/mm <sup>3</sup>
Ne pas administrer KADCYLA tant que la numération plaquettaire n'est pas revenue à un grade ≤ 1 (≥ 75 000/mm <sup>3</sup> ), puis reprendre le traitement au même palier posologique.	Ne pas administrer KADCYLA tant que la numération plaquettaire n'est pas revenue à un grade ≤ 1 (≥ 75 000/mm <sup>3</sup> ), puis réduire la dose d'un palier.

**Tableau 9 Lignes directrices d'ajustement posologique en cas de dysfonction ventriculaire gauche**

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dysfonction ventriculaire gauche)

FEVG > 45 %	FEVG : 40 % à ≤ 45 % et baisse < 10 % par rapport au départ	FEVG : 40 % à ≤ 45 % et baisse ≥ 10 % par rapport au départ	FEVG < 40 %	Insuffisance cardiaque symptomatique
Continuer le traitement par KADCYLA.	Continuer le traitement par KADCYLA.  Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines.	Ne pas administrer KADCYLA.  Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG ne s'est pas rétablie à ≥ 10 % près du niveau initial, arrêter l'administration de KADCYLA.	Ne pas administrer KADCYLA.  Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG demeure < 40 %, arrêter l'administration de KADCYLA.	Arrêter l'administration de KADCYLA.

**Neuropathie périphérique** : interrompre temporairement l'administration de KADCYLA dans les cas de neuropathie périphérique de grade 3 ou 4 jusqu'à ce que la neuropathie atteigne un grade ≤ 2.

**Pneumopathie interstitielle ou pneumonite** : il est recommandé de mettre fin définitivement au traitement par KADCYLA si un diagnostic de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite est posé.

**Personnes âgées** : aucun ajustement n'est requis pour KADCYLA si les patients sont âgés de ≥ 65 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

**Insuffisance rénale :** aucun ajustement à la dose initiale de KADCYLA n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale). Le besoin éventuel d'ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale grave ne peut être déterminé, vu le manque de données.

**Insuffisance hépatique :** aucun ajustement de la dose initiale de KADCYLA n'est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique). Aucune étude n'a été menée sur l'administration de KADCYLA à des patients atteints d'insuffisance hépatique grave. La prudence est de mise lorsqu'on instaure un traitement chez des patients atteints d'insuffisance hépatique en raison du risque connu d'hépatotoxicité associé à KADCYLA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité).

### **Dose manquée**

Si une dose prévue a été manquée, l'administrer dès que possible, selon le jugement clinique. Ne pas attendre le prochain cycle prévu si la situation clinique s'y prête. Le calendrier posologique devra être ajusté afin de maintenir un intervalle de 3 semaines entre les doses. La perfusion peut être administrée au débit qui était toléré à la dernière perfusion.

### **Administration**

Observer les conditions d'asepsie. Les procédures s'appliquant à la préparation de médicaments chimiothérapeutiques s'imposent.

Le produit reconstitué ne contient aucun agent de conservation et est destiné à un usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

- À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 5 mL d'eau stérile pour injection dans la fiole de 100 mg de trastuzumab emtansine, ou 8 mL d'eau stérile pour injection dans la fiole de 160 mg de trastuzumab emtansine.
- Remuer délicatement la fiole jusqu'à la dilution complète. NE PAS AGITER!
- Conserver le trastuzumab emtansine reconstitué entre 2 et 8 °C; jeter le trastuzumab emtansine inutilisé après 24 heures.

Inspecter visuellement la solution reconstituée afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant l'administration. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente et exempte de particules visibles. En outre, sa couleur doit être incolore à brun pâle. Ne pas utiliser la solution reconstituée si elle présente des particules visibles, si elle est trouble ou si elle a changé de couleur.

### **Directives de dilution**

Déterminer le volume de solution nécessaire en fonction de la dose à administrer. La dose standard est de 3,6 mg trastuzumab emtansine/kg de poids corporel; néanmoins, des doses réduites sont parfois nécessaires pour gérer certains effets toxiques (pour le schéma de réduction de la dose, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée, Ajustement posologique) :

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Poids corporel (kg)} \times \text{dose (mg/kg)}}{20 \text{ mg/mL}}$$

(concentration de la solution reconstituée)

Retirer la quantité appropriée de solution de la fiole et l'ajouter à un sac pour perfusion contenant 250 mL de chlorure de sodium à 0,45 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %. Ne pas employer de solution de dextrose (5 %). Le chlorure de sodium à 0,45 % peut être utilisé sans filtre intégré de polyéther sulfone (PES) de 0,2 micron (n'adsorbant pas les protéines) ou de 0,22 micron. Par contre, si le chlorure de sodium à 0,9 % est utilisé pour la perfusion, un filtre intégré de polyéther sulfone de 0,2 micron (n'adsorbant pas les protéines) ou de 0,22 micron est requis. Une fois la perfusion préparée, l'administrer immédiatement. Toutefois, si la perfusion n'est pas administrée immédiatement, elle peut être conservée au réfrigérateur pendant un maximum de 24 heures entre 2 et 8 °C. La perfusion ne peut être congelée ni agitée pendant sa conservation.

### **Incompatibilité**

Comme la solution de dextrose (5 %) provoque l'agrégation des protéines, elle ne doit pas être utilisée.

Ne pas mélanger ni diluer le trastuzumab emtansine avec d'autres médicaments.

### **SURDOSAGE**

Les erreurs de médication exposent à un risque de surdosage en KADCYLA. Vérifier que la dose autorisée de KADCYLA (trastuzumab emtansine) est administrée et NON la dose d'HERCEPTIN (trastuzumab).

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

On ne connaît aucun antidote contre le surdosage en KADCYLA (trastuzumab emtansine). En cas de surdosage, une surveillance étroite s'impose. Des cas de surdosage ont été signalés pendant le traitement par trastuzumab emtansine; ils étaient surtout associés à la thrombopénie, et un décès est survenu. Dans le cas mortel, une dose de 6 mg/kg de trastuzumab emtansine avait été administrée, et le décès est survenu 3 semaines après le surdosage; la cause du décès et la relation causale avec KADCYLA étaient inconnues.

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

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

KADCYLA, le trastuzumab emtansine, est un anticorps conjugué ciblant HER2 qui associe une IgG<sub>1</sub> anti-HER2 humanisée, le trastuzumab, à un inhibiteur des microtubules, le DM1 (un dérivé de la maytansine) par une liaison covalente avec un agent de liaison thioéther stable, le MCC (4-[N-maléimidométhyl] cyclohexane-1-carboxylate). Emtansine désigne le complexe MCC-DM1. En moyenne, 3,5 molécules de DM1 sont conjuguées à chaque molécule de trastuzumab.



En conjuguant le DM1 au trastuzumab, on dote l'agent cytotoxique d'une sélectivité pour les cellules tumorales qui surexpriment HER2, ce qui augmente la libération intracellulaire de DM1 directement aux cellules malignes. Au moment de la liaison avec HER2, il se produit une internalisation du trastuzumab emtansine médiée par des récepteurs, et la dégradation lysosomale qui s'ensuit entraîne la libération de catabolites cytotoxiques contenant du DM1 (surtout la lysine-MCC-DM1).

KADCYLA emploie les modes d'action du trastuzumab et du DM1.

- Le trastuzumab emtansine, tout comme le trastuzumab, se lie au domaine extracellulaire (ECD) IV de HER2 ainsi qu'aux récepteurs Fcγ et au complément C1q. En outre, KADCYLA, comme le trastuzumab, inhibe la libération de l'ECD de HER2 ainsi que la transmission des signaux de la voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) et induit une médiation de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) dans les cellules mammaires cancéreuses humaines qui surexpriment HER2.
- Le DM1, le composant cytotoxique de KADCYLA, se lie à la tubuline. En inhibant la polymérisation de la tubuline, le DM1 provoque un arrêt de la cellule à la phase G2/M de son cycle, ce qui entraîne la mort cellulaire par apoptose. Les résultats de dosages de la cytotoxicité *in vitro* ont montré que le DM1 est de 20 à 200 fois plus puissant que les taxanes et les alcaloïdes de la pervenche.
- L'agent de liaison MCC est conçu pour limiter la libération du DM1 dans la circulation générale tout en encourageant sa délivrance ciblée, comme le montrent les très faibles taux plasmatiques de DM1 libre qui ont été détectés.

## **Pharmacocinétique**

**Absorption :** KADCYLA s'administre par voie intraveineuse. Aucune étude n'a été réalisée sur d'autres voies d'administration.

**Distribution :** dans l'étude de phase I, TDM3569g, KADCYLA, administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, a présenté une pharmacocinétique linéaire (c.-à-d., augmentations linéaires de la concentration maximale [ $C_{max}$ ] et de la surface sous la courbe des concentrations [ $SSC_{\infty}$ ]) à des doses de 2,4 à 4,8 mg/kg; l'élimination était plus rapide aux doses inférieures ou égales à 1,2 mg/kg. Dans l'étude TDM4370g/BO21977, une dose de 3,6 mg/kg de KADCYLA administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines a donné lieu à une concentration sérique moyenne maximale ( $C_{max}$ ) de trastuzumab emtansine ( $\pm$  écart type [ET]) de 83,4 ( $\pm$  16,5)  $\mu$ g/mL (n = 292). Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre ( $V_d$ ) lors de l'administration de 3,6 mg/kg de KADCYLA toutes les 3 semaines s'étendait de 28,4 à 58,4 mL/kg dans les six études cliniques de phases I, II et III.

**Métabolisme :** on s'attend à ce que le catabolisme du trastuzumab emtansine se fasse par protéolyse dans les lysosomes cellulaires, sans participation importante des isoenzymes du cytochrome P450. De faibles taux de catabolites, notamment Lys-MCC-DM1, MCC-DM1 et DM1, sont détectés dans le plasma humain. Dans l'étude TDM4370g/BO21977, les concentrations moyennes ( $\pm$  ET) maximales de DM1 au cycle 1 étaient constamment faibles après l'administration de KADCYLA, soit de 4,61 ( $\pm$  1,61) ng/mL (n = 287).

Les études sur le métabolisme *in vitro* dans des microsomes hépatiques humains donnent à penser que le DM1, composant du trastuzumab emtansine, est surtout métabolisé par le CYP3A4 et, à un moindre degré, par le CYP3A5.

**Élimination** : la pharmacocinétique de KADCYLA administré par voie intraveineuse à 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines était analogue chez les personnes atteintes de cancer du sein métastatique surexprimant HER2 des six études cliniques. La clairance moyenne s'étendait de 7 à 13 mL/jour/kg, tandis que la demi-vie d'élimination estimée durait de 3,1 à 4,5 jours en moyenne dans les six études. Aucune accumulation de KADCYLA n'a été observée après l'administration de perfusions intraveineuses répétées toutes les 3 semaines.

La dose de 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines, basée sur le poids corporel, est considérée comme appropriée d'après les données sur l'efficacité et l'innocuité obtenues lors des études cliniques.

Dans les études non cliniques, les catabolites du trastuzumab emtansine, notamment le DM1, la Lys-MCC-DM1 et le MCC-DM1, étaient principalement éliminés dans la bile et à un degré minime dans l'urine.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Personnes âgées** : l'analyse des principaux paramètres pharmacocinétiques de KADCYLA (clairance,  $V_d$ ,  $SSC_\infty$  et  $C_{max}$ ) pour les personnes ayant reçu 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines dans les six études ont montré que l'âge (< 65 ans [n = 532]); 65-75 ans [n = 72]; > 75 ans [n = 17]) n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de KADCYLA.

**Sexe** : étant donné que la majorité des personnes participant aux études cliniques sur KADCYLA étaient des femmes, l'évaluation formelle de la différence entre les sexes dans la pharmacocinétique de KADCYLA n'a pas été effectuée.

**Race** : la race ne semblait pas influencer sur la pharmacocinétique de KADCYLA. Les principaux paramètres pharmacocinétiques de KADCYLA (clairance,  $V_d$ ,  $SSC_\infty$  et  $C_{max}$ ) administré à raison de 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines à des sujets de race blanche (n = 489) étaient comparables à ceux observés chez les sujets asiatiques (n = 70).

**Insuffisance hépatique** : le foie est l'organe principal responsable de l'élimination du DM1 et des catabolites contenant du DM1. La pharmacocinétique du trastuzumab emtansine et des catabolites contenant du DM1 a été évaluée après l'administration de 3,6 mg/kg de KADCYLA à des patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2-positif dont la fonction hépatique était normale (n = 10), ou qui étaient atteintes d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh; n = 10) et modérée (classe B de Child-Pugh; n = 8).

- Les concentrations plasmatiques de DM1 et de catabolites contenant du DM1 (Lys-MCC-DM1 et MCC-DM1) étaient faibles et comparables entre les patients atteints ou non d'insuffisance rénale. L'ASC des concentrations de DM1 et des catabolites contenant du DM1 n'a pas été calculée, étant donné que la plupart des concentrations mesurées se situaient en dessous des seuils de quantification des tests.

- Les expositions systémiques (ASC) au trastuzumab emtansine au cycle 1 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée étaient d'environ 38 % et 67 % plus faibles, respectivement, que celles observées chez les patients avec une fonction hépatique normale. L'exposition au trastuzumab emtansine (ASC) au cycle 3 après des administrations répétées à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère était de 14 % plus faible par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. On ne dispose pas de suffisamment de données pour caractériser l'exposition au trastuzumab emtansine au-delà du cycle 1 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée.

KADCYLA n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

**Insuffisance rénale :** les principaux paramètres pharmacocinétiques de KADCYLA (clairance,  $V_d$ ,  $SSC_{\infty}$  et  $C_{max}$ ) administré à raison de 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines en présence d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [Clcr] : 60-89 mL/min, n = 237) et modérée (CLcr : 30-59 mL/min, n = 45) demeuraient analogues à ceux observés pour une fonction rénale normale (CLcr  $\geq$  90 mL/min, n = 337). Les données pharmacocinétiques dans les cas d'insuffisance rénale grave (CLcr : 15-29 mL/min) sont limitées (n = 1), ce qui empêche de formuler des recommandations posologiques.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

### Conservation des fioles

Conserver les fioles non reconstituées entre 2 et 8 °C.

Ne pas utiliser le médicament après la date de péremption (EXP) indiquée sur l'emballage.

### Durée de conservation de la solution reconstituée dans la fiole

La solution reconstituée dans la fiole à l'aide d'eau stérile pour injection doit être utilisée immédiatement après la reconstitution. Sinon, elle peut être conservée au réfrigérateur pendant un maximum de 24 heures, entre 2 et 8 °C, mais devra être jetée par la suite.

Ne pas congeler la solution reconstituée.

### Durée de conservation de la solution pour perfusion contenant la solution reconstituée

La solution reconstituée de trastuzumab emtansine diluée dans des sacs en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en chlorure de polyoléfine exempts de PVC ou de latex contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou à 0,45 % peut être conservée entre 2 et 8 °C pendant un maximum de 24 heures avant usage. Cette durée de conservation s'ajoute au temps alloué à la solution reconstituée dans la fiole. Comme des particules sont susceptibles de se former pendant la conservation si une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % est utilisée, il est nécessaire d'interposer un filtre intégré de polyéther sulfone (PES) de 0,2 micron (n'adsorbant pas les protéines) ou de 0,22 micron pour l'administration (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

## DIRECTIVES DE MANIPULATION

### Élimination des médicaments inutilisés ou expirés

Il y a lieu de réduire au minimum la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Ne pas éliminer les médicaments dans les eaux usées et éviter de les jeter dans les déchets domestiques. Utiliser les systèmes de collecte établis de la région.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

FiOLE de 100 mg à usage unique contenant une poudre stérile concentrée pour solution pour perfusion permettant d'obtenir 5 mL de trastuzumab emtansine à raison de 20 mg/mL.

FiOLE de 160 mg à usage unique contenant une poudre stérile concentrée pour solution pour perfusion permettant d'obtenir 8 mL de trastuzumab emtansine à raison de 20 mg/mL.

Ingrédients non médicinaux (ordre alphabétique) : acide succinique, hydroxyde de sodium, polysorbate 20 et sucrose.

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

KADCYLA (trastuzumab emtansine) est un anticorps conjugué ciblant HER2 qui associe une IgG<sub>1</sub> anti-HER2 humanisée, le trastuzumab, à un inhibiteur des microtubules, le DM1 (un dérivé de la maytansine) par une liaison covalente avec un agent de liaison thioéther stable, le MCC (4-[N-maléimidométhyl] cyclohexane-1-carboxylate). Emtansine désigne le complexe MCC-DM1. En moyenne, 3,5 molécules de DM1 sont conjuguées à chaque molécule de trastuzumab.

En conjuguant le DM1 au trastuzumab, on dote l'agent cytotoxique d'une sélectivité pour les cellules tumorales qui surexpriment HER2, ce qui augmente la libération intracellulaire de DM1 directement aux cellules malignes. Au moment de la liaison avec HER2, il se produit une internalisation de KADCYLA médiée par des récepteurs, et la dégradation lysosomale qui s'ensuit entraîne la libération de catabolites cytotoxiques contenant du DM1 (surtout la lysine-MCC-DM1).

### **ESSAIS CLINIQUES**

#### **Cancer du sein métastatique (CSM)**

Un essai clinique de phase III en mode ouvert, randomisé, multicentrique et international (*TDM4370g/BO21977*) a été mené chez des personnes atteintes d'un cancer du sein localement avancé, non résecable, surexprimant HER2 ou de CSM après un traitement basé sur l'association taxane-trastuzumab, notamment des patients ayant reçu un taxane et le trastuzumab comme traitement adjuvant, mais dont la rechute est survenue dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement (1). Avant l'inscription, une confirmation de la surexpression HER2 des échantillons de tumeur mammaire, définie comme un score de 3+ selon l'IHC ou l'amplification génique par ISH, était requise dans un laboratoire central. L'étude a comparé l'innocuité et l'efficacité de KADCYLA (trastuzumab emtansine) à celles de l'association lapatinib-capécitabine. Au total, 991 sujets ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit KADCYLA, soit l'association lapatinib-capécitabine :

- Groupe KADCYLA (n = 495) : KADCYLA à 3,6 mg/kg par voie intraveineuse (i.v.) durant 30 à 90 minutes le jour 1 d'un cycle de 21 jours;
- Groupe témoin (association lapatinib-capécitabine) (n = 496) : 1 250 mg de lapatinib par voie orale une fois par jour pendant un cycle de 21 jours avec 1 000 mg/m<sup>2</sup> de capécitabine par voie orale deux fois par jour, les jours 1 à 14 d'un cycle de 21 jours.

KADCYLA ou l'association lapatinib-capécitabine étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie (selon l'évaluation de l'investigateur), au retrait du consentement ou à la survenue d'un effet toxique non maîtrisable. Au moment de l'analyse primaire, la durée médiane sous le médicament à l'étude s'étendait à 5,7 mois (intervalle : 0-28,4) pour KADCYLA, à 4,9 mois (intervalle : 0-30,8) pour le lapatinib et à 4,8 mois (intervalle : 0-30,4) pour la capécitabine. Au moment de la seconde analyse intérimaire, la durée médiane sous le médicament à l'étude était de 7,6 mois (intervalle : 0-34,8) pour KADCYLA, de 5,5 mois (intervalle : 0-33,3) pour le lapatinib et de 5,3 mois (intervalle : 0-33,3) pour la capécitabine. La répartition aléatoire était stratifiée selon la région géographique (États-Unis, Europe de l'Ouest, autre), le nombre de schémas

chimiothérapeutiques antérieurs pour un cancer métastatique ou localement avancé non résécable (0 ou 1, > 1) et la présence ou non d'atteinte viscérale, selon les investigateurs.

Les caractéristiques des sujets et des tumeurs étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. Au départ, il s'agissait de cancer métastatique dans tous les cas. Les caractéristiques démographiques sont résumées au tableau 10.

**Tableau 10 Caractéristiques démographiques lors de l'étude TDM4370g/BO21977 (EMILIA)**

	<b>Lapatinib + capécitabine n = 496</b>	<b>KADCYLA n = 495</b>
<b>Âge (ans)</b>		
Médiane	53	53
Intervalle	24-83	25-84
<b>Sexe, n (%)</b>		
Féminin	492 (99,2)	494 (99,8)
Masculin	4 (0,8)	1 (0,2)
<b>Race, n (%)</b>		
Blanche	374 (75,4)	358 (72,3)
Asiatique	86 (17,3)	94 (19,0)
Noire	21 (4,2)	29 (5,9)
Autre	10 (2)	7 (1,4)
Non disponible	5 (1,0)	7 (1,4)
<b>Indice fonctionnel ECOG, n (%)</b>		
0	312 (62,9)	299 (60,4)
1	176 (35,5)	194 (39,2)
Non disponible	8 (1,6)	2 (<1)
<b>Atteinte cancéreuse, n (%)</b>		
Viscérale	335 (67,5)	334 (67,5)
Non viscérale	161 (32,5)	161 (32,5)
<b>Récepteurs hormonaux, n (%)</b>		
ER-positif, PR-positif, les deux	263 (53)	282 (57,0)
ER-négatif et PR-négatif	224 (45,2)	202 (40,8)
Inconnu, ER-négatif, PR inconnu	9 (1,8)	11 (2,3)
<b>Nombre de métastases (CEI)</b>		
1	151 (30,4)	143 (28,9)
2	156 (31,5)	155 (31,3)
3+	175 (35,3)	189 (38,2)
Manquant	14 (2,8)	8 (1,6)
<b>Cancer mesurable (CEI)</b>		
Non	107 (21,6)	98 (19,8)
Oui	389 (78,4)	397 (80,2)
<b>Schémas chimiothérapeutiques antérieurs pour un cancer métastatique ou localement avancé</b>		
0-1	305 (61,5)	304 (61,4)
> 1	191 (38,5)	191 (38,6)

Dans la majorité des cas (88 %) un traitement général avait été administré pour un cancer métastatique. Douze pour cent avaient reçu un traitement uniquement néoadjuvant ou adjuvant et avaient éprouvé une rechute dans les 6 mois. Tous les sujets, sauf une exception, avaient reçu du trastuzumab avant l'inscription à l'étude; environ 85 % avaient reçu du trastuzumab pour un cancer métastatique. Avant l'inscription à l'étude, environ 99 % avaient reçu un taxane et 61 %, une anthracycline. En tout, le nombre médian d'agents à action générale qui avaient été administrés pour

un cancer métastatique était de 3. Parmi les patients porteurs de tumeurs à récepteurs hormonaux positifs, 44,4 % avaient reçu une hormonothérapie adjuvante auparavant, tandis que 44,8 % en avaient reçu pour un cancer métastatique ou localement avancé.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité d'évaluation indépendant (CEI), ainsi que la survie globale (SG). La SSP était définie comme la durée entre la répartition aléatoire et un effet documenté de la progression de la maladie évaluée par un CEI ou le décès de toute cause (selon la première occurrence). La SG était définie comme la durée entre la répartition aléatoire et le décès de toute cause.

Les critères d'évaluation secondaires importants comprenaient notamment la SSP (évaluée par l'investigateur), le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse et le délai avant la progression des symptômes.

**Tableau 11 Résumé sur l'efficacité provenant de l'étude TDM4370g/BO21977 (EMILIA)**

	<b>Lapatinib + capécitabine</b> n = 496	<b>KADCYLA</b> n = 495
<b>Critères principaux</b>		
<i>SSP évaluée par un CEI</i>		
Nombre (%) de sujets ayant une manifestation	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
Durée médiane de la SSP (mois)	6,4	9,6
Rapport des risques instantanés (RRI) (stratifié*)	0,650	
IC à 95 % du RRI	(0,549; 0,771)	
Valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel, stratifié*)	< 0,0001	
<i>Survie globale**</i>		
Nombre (%) de décès	182 (36,7 %)	149 (30,1 %)
Durée médiane de la survie (mois)	25,1	30,9
RRI (stratifié*)	0,682	
IC à 95 % du RRI	(0,548; 0,849)	
Valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel, stratifié*)	0,0006	
<b>Critères d'évaluation secondaires importants</b>		
<i>Taux de réponse objective</i>		
Patients ayant une tumeur mesurable	389	397
Patients ayant une réponse objective (%)	120 (30,8 %)	173 (43,6 %)
Différence (IC à 95 %)	12,7 % (6,0 %; 19,4 %)	
Valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel, stratifié*)	0,0002	
<i>Durée de la réponse objective (mois)</i>		

	<b>Lapatinib + capécitabine</b> <b>n = 496</b>	<b>KADCYLA</b> <b>n = 495</b>
Patients ayant une réponse objective	120	173
Médiane	6,5	12,6

SSP : survie sans progression; CEI : comité d'évaluation indépendant; RRI : rapport des risques instantanés; IC : intervalle de confiance

\* Stratification : région géographique (États-Unis, Europe de l'Ouest, autre), nombre de schémas chimiothérapeutiques antérieurs pour un cancer métastatique ou localement avancé non résecable (0 ou 1, > 1), présence ou non d'atteinte viscérale.

\*\* La première analyse intérimaire de la survie globale (SG) était effectuée au moment de l'analyse primaire de la SSP. L'effet du traitement était puissant, mais sans que le seuil d'efficacité prédéfini ne soit franchi. Une seconde analyse de la SG pour laquelle 331 événements ont été observés figure sur ce tableau. La valeur de  $p$  a atteint le seuil d'arrêt O'Brien Fleming selon la fonction de dépense du risque alpha de Lan et DeMets lors de la seconde analyse intérimaire de la survie globale ( $p = 0,0037$ ).

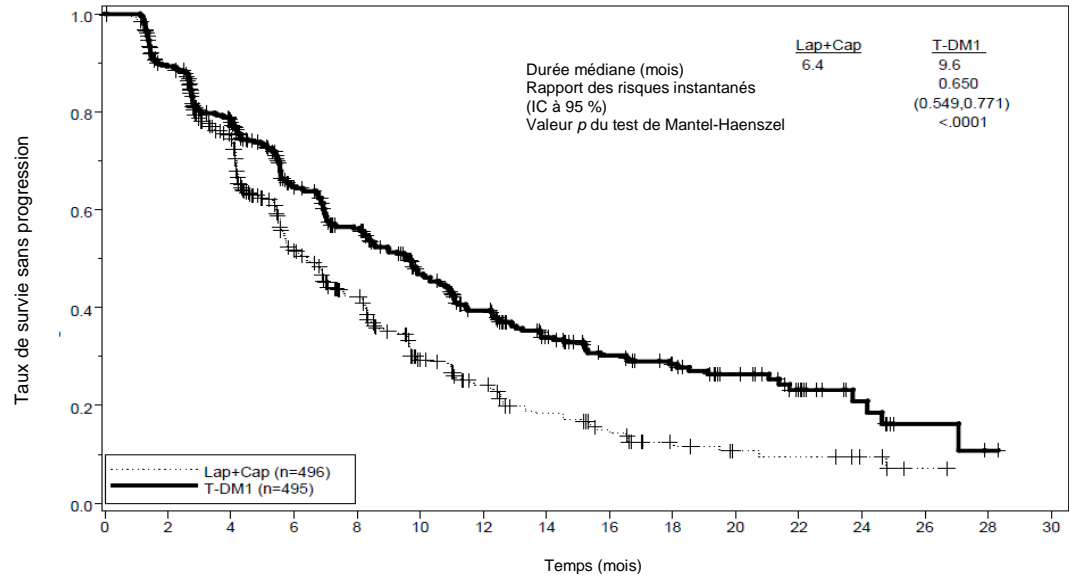
Un bienfait du traitement par KADCYLA pour ce qui est de la SSP et de la SG a été observé dans la plupart des sous-groupes définis par les facteurs de stratification, les principales caractéristiques initiales concernant les données démographiques et pathologiques ainsi que les traitements préalables. Dans le sous-groupe des patients ayant une maladie non mesurable ( $n = 205$ ), d'après l'évaluation du CEI, les rapports des risques instantanés de la SSP et de la SG étaient de 0,91 (IC à 95 % : 0,59; 1,42) et de 0,96 (IC à 95 % : 0,54; 1,68), respectivement; dans les cas de maladie mesurable, les rapports des risques instantanés étaient de 0,62 (IC à 95 % : 0,52; 0,75) et de 0,65 (IC à 95 % : 0,51; 0,82), respectivement. Les rapports des risques instantanés de la SSP et de la SG pour les personnes âgées de moins de 65 ans ( $n = 853$ ) étaient de 0,62 (IC à 95 % : 0,52; 0,74) et de 0,66 (IC à 95 % : 0,52; 0,83), respectivement. Pour les personnes âgées de  $\geq 65$  ans ( $n = 138$ ), les rapports des risques instantanés de la SSP et de la SG étaient de 1,06 (IC à 95 % : 0,68; 1,66) et de 1,05 (IC à 95 % : 0,58; 1,91), respectivement.

Des analyses prédéterminées de sous-groupes définis par la détermination d'une atteinte viscérale ou non viscérale basée uniquement sur l'avis de l'investigateur au moment de la randomisation ont révélé des rapports des risques instantanés de la SSP de 0,96 (IC à 95 % : 0,71; 1,30) et de 0,55 (IC à 95 % : 0,45; 0,67) pour les sous-groupes aux atteintes non viscérales et viscérales, respectivement, d'après les calculs du CEI. Quant à la SG, les rapports des risques instantanés étaient de 1,05 (IC à 95 % : 0,69; 1,61) et de 0,59 (IC à 95 % : 0,46; 0,76), respectivement.

Afin d'examiner la possibilité d'une hétérogénéité dans les évaluations ou de l'influence d'autres facteurs sur l'analyse de sous-groupes, des analyses *a posteriori* ont été effectuées en définissant uniformément le siège d'une atteinte viscérale comme étant les poumons, le foie, un épanchement pleural et une ascite. La définition a été appliquée aux évaluations du CEI. Ces analyses ont révélé des rapports des risques instantanés de la SSP de 0,69 (IC à 95 % : 0,51; 0,95) et de 0,64 (IC à 95 % : 0,53; 0,78) pour les sous-groupes aux atteintes non viscérales et viscérales, respectivement, d'après les calculs du CEI. Les rapports des risques instantanés pour la SG étaient de 0,59 (IC à 95 % : 0,37; 0,94) et de 0,73 (IC à 95 % : 0,57; 0,94), respectivement.



**Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par le CEI**



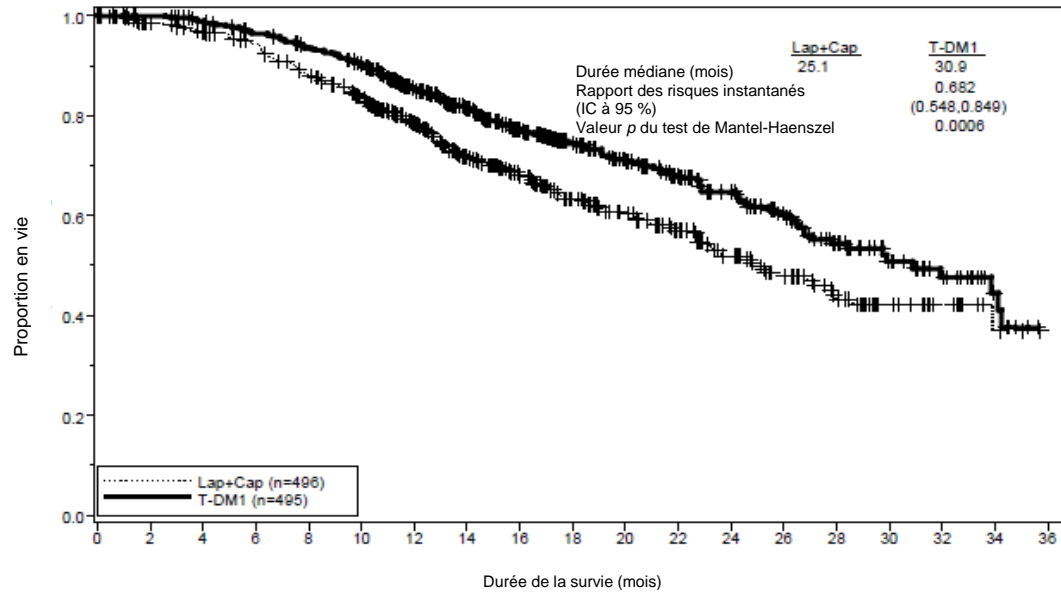
Nombre à risque :

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; CEI : comité d'évaluation indépendant

Le rapport des risques instantanés est estimé à partir d'un modèle de Cox stratifié; la valeur p est estimée à partir d'un test de Mantel-Haenszel stratifié.

**Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale**



Nombre 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	430	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5

T-DM1 : trastuzumab emtansine; Lap : lapatinib; Cap : capécitabine

Le rapport des risques instantanés est estimé à partir d'un modèle de Cox stratifié; la valeur p est estimée à partir d'un test de Mantel-Haenszel stratifié.

### **Autres études cliniques**

Une étude randomisée, multicentrique, de phase II, en mode ouvert (TDM4450g/BO21976) a évalué les effets de KADCYLA par comparaison avec l'association trastuzumab-docetaxel chez des patients atteints de CSM surexprimant HER2 n'ayant pas reçu de chimiothérapie préalable pour une maladie métastatique. Suivant une répartition aléatoire, les patients recevaient soit KADCYLA à 3,6 mg/kg i.v. toutes les 3 semaines (n = 67), soit une dose de charge de 8 mg/kg de trastuzumab i.v. suivie par 6 mg/kg i.v. toutes les 3 semaines, en association avec 75-100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel i.v. toutes les 3 semaines (n = 70).

La SSP évaluée par l'investigateur constituait le critère d'évaluation principal. La durée médiane de la SSP était de 9,2 mois dans le groupe recevant l'association trastuzumab-docetaxel, tandis qu'elle était de 14,2 mois dans le groupe recevant KADCYLA. Le suivi avait une durée médiane d'environ 14 mois dans les deux groupes. Le TRO s'élevait à 58,0 % sous l'association trastuzumab-docetaxel et à 64,2 % sous KADCYLA. La durée médiane de la réponse n'était pas atteinte dans le groupe recevant KADCYLA, tandis qu'elle était de 9,5 mois dans le groupe témoin. La SG médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Une étude en mode ouvert, de phase II, à un seul groupe (TDM4374g) a évalué les effets de KADCYLA dans des cas incurables de CSM ou de cancer localement avancé surexprimant HER2. Tous les sujets avaient reçu des traitements ciblant HER2 (association trastuzumab-lapatinib) et une chimiothérapie (anthracycline, taxane et capécitabine) comme traitement néoadjuvant ou adjuvant, pour une maladie localement avancée ou métastatique. Le nombre médian d'agents anticancéreux administrés antérieurement dans toutes les indications était de 8,5 (intervalle : 5-19), tandis qu'il était de 7,0 (intervalle : 3-17) dans le cas des maladies métastatiques, y compris tous les agents indiqués dans le traitement du cancer du sein.

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

Le TRO basé sur une évaluation radiologique indépendante et la durée de la réponse objective constituaient les principaux critères d'analyse de l'efficacité. Le TRO était de 32,7 %, soit n = 36 personnes répondant au traitement, selon les interprétations du CEI et de l'investigateur. La durée médiane de la réponse selon le CEI n'a pas été atteinte (de 4,6 mois à une durée non estimable).

Une étude de phase II en mode ouvert, à un seul groupe (TDM4258g) a évalué les effets de KADCYLA dans des cas incurables de CSM ou de cancer du sein localement avancé surexprimant HER2 comportant des antécédents de progression lors d'un traitement ciblant HER2 et de l'administration d'au moins un agent de chimiothérapie pour le CSM. KADCYLA a été administré (N = 112) à une dose de 3,6 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable pendant 1 an au maximum.

Le critère d'évaluation primaire était le TRO selon un examen radiologique indépendant. KADCYLA, dans des cas de CSM surexprimant HER2 pour lesquels un traitement ciblant HER2 avait été administré préalablement, s'est révélé agir en monothérapie par un TRO de 26,9 %, selon l'évaluation radiologique indépendante, et un TRO confirmé de 38,9 %, selon l'évaluation de l'investigateur. On a démontré l'activité antitumorale de KADCYLA chez des sujets traités auparavant par le lapatinib et le trastuzumab en confirmant un TRO de 24,2 % selon l'évaluation

radiologique indépendante. La durée médiane de la réponse selon l'évaluation radiologique indépendante n'a pas été atteinte à cause du manque d'événements, mais était de 9,4 mois selon l'évaluation de l'investigateur.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'activité antitumorale du trastuzumab emtansine a été évaluée *in vitro* dans des cellules mammaires cancéreuses humaines surexprimant HER2 ainsi que dans des modèles de souris à xénogreffe tumorale. Dans les cellules cancéreuses sensibles au trastuzumab, le trastuzumab emtansine est plus puissant que le trastuzumab, *in vitro* et *in vivo*. En outre, les cellules mammaires cancéreuses insensibles au trastuzumab et résistant au lapatinib sont fortement sensibles au trastuzumab emtansine. Lors des études précliniques, on a démontré que le trastuzumab emtansine conservait les propriétés thérapeutiques du trastuzumab telles que l'inhibition de l'excrétion du domaine extracellulaire HER2, la suppression des voies de signalisation activées par HER2 et la médiation de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC). *In vitro*, la cytotase constitue l'effet direct du trastuzumab, des suites de l'arrêt du cycle cellulaire à la phase G1, sans induction de mort cellulaire. Comme il est à prévoir d'un agent antimitotique, l'administration de trastuzumab emtansine entraîne l'arrêt mitotique (phase G2/M), l'apoptose (mort cellulaire programmée) et la lyse cellulaire, dans les cellules mammaires cancéreuses surexprimant HER2.

## MICROBIOLOGIE

Sans objet.

## TOXICOLOGIE

### Généralités

Le trastuzumab emtansine était généralement bien toléré chez le rat (une espèce ne formant pas de liaison) et le macaque de Buffon (une espèce formant des liaisons pertinentes) lors des études sur la toxicité de doses uniques ou multiples. Les effets toxiques déterminés dans les deux espèces étaient généralement limités aux données correspondant à la pharmacologie du DM1, notamment l'hépatotoxicité, la toxicité hématologique ou médullaire (y compris la baisse de la numération plaquettaire), la déplétion lymphoïde dans la rate et le thymus, la neurotoxicité (chez le macaque seulement), la toxicité sur la reproduction (chez le rat seulement) et l'augmentation de l'index mitotique des cellules d'origines épithéliale et phagocytaire.

**Études sur la toxicité de doses uniques :** chez le rat, une seule dose i.v. de trastuzumab emtansine a provoqué une mortalité et une morbidité à 60 mg/kg. Les animaux ont présenté une perte pondérale, des signes d'hépatotoxicité, une polynucléose périphérique et une baisse de la numération plaquettaire. Les mâles ont présenté des effets indésirables aux testicules et aux épидидymes, notamment la dégénérescence des tubules séminifères ainsi que l'hémorragie des testicules associée à une augmentation du poids testiculaire et des épидидymes, à une dose fortement toxique (60 mg/kg; environ 4 fois l'exposition clinique, selon la SSC), tandis que les femelles ont présenté une hémorragie et une nécrose du corps jaune dans les ovaires. Des doses de trastuzumab emtansine de 6 et 20 mg/kg étaient tolérées sans signe clinique néfaste; les organes cibles touchés étaient comparables à ceux qui étaient altérés à 60 mg/kg, mais moins intensément, sauf pour ce qui est des changements aux organes reproducteurs mâles et femelles. Chez le macaque de Buffon, une dose unique de 3, 10 ou 30 mg/kg de trastuzumab emtansine i.v. a été bien tolérée, mais des signes

d'hépatotoxicité et une baisse de la numération plaquettaire ont été observés à 30 mg/kg. La toxicité du DM1 a également été étudiée chez le rat. Dose unique i.v. a été bien tolérée jusqu'à raison de 0,2 mg/kg. À part la dégénérescence axonale observée uniquement chez le macaque, les effets toxiques observés après l'administration de DM1 étaient comparables à ceux observés chez les rats et les macaques recevant du trastuzumab emtansine.

Les résultats des études sur la toxicité de doses uniques de trastuzumab emtansine et de DM1 sont résumés au tableau 12.

**Études sur la toxicité de doses multiples :** des macaques de Buffon ont reçu toutes les 3 semaines 4 ou 8 doses de trastuzumab emtansine par voie i.v. à raison de 3, 10 et 30 mg/kg ou de 1, 3 et 10 mg/kg, respectivement. Après une période de récupération de 3 ou 6 semaines, le trastuzumab emtansine était bien toléré à toutes les doses évaluées, sans signe de toxicité manifeste. Les principaux résultats toxicologiques attribués à l'administration de trastuzumab emtansine étaient comparables dans les deux études, notamment l'hépatotoxicité, la déplétion lymphoïde dans la rate et le thymus, les changements microscopiques aux glandes lacrymales et la dégénérescence axonale irréversible du nerf sciatique et de la moelle épinière. D'après le mode d'action du composant cytotoxique, le DM1, il existe un potentiel clinique de neurotoxicité. Les diminutions du poids des épидидymes, de la prostate, des testicules, des vésicules séminales et de l'utérus ont aussi été observées, mais la différence de maturité sexuelle entre les animaux étudiés brouille l'interprétation de ces résultats. Les résultats des études sur la toxicité de doses multiples de trastuzumab emtansine sont résumés au tableau 13.

**Pouvoir cancérogène :** le pouvoir cancérogène du trastuzumab emtansine n'a pas été évalué.

**Pouvoir mutagène :** lors d'un test du micronoyau sur la moelle osseuse de rat, le DM1 s'est révélé positif pour la formation de micronoyaux après une seule faible dose de DM1 dans l'intervalle mesurée chez les humains recevant du trastuzumab emtansine, ce qui confirme que KADCYLA (trastuzumab emtansine) a un pouvoir aneugène et/ou clastogène. Aucun signe d'activité mutagène n'a été observé dans un test de réversion bactérienne *in vitro* sur le DM1. Lors d'un test des micronoyaux *in vivo* sur le trastuzumab emtansine chez le macaque de Buffon, aucun signe d'atteinte chromosomique des cellules de moelle osseuse n'a été observé. Les résultats des études sur le pouvoir mutagène sont résumés au tableau 14.

**Altération de la fertilité :** aucune étude portant particulièrement sur la fertilité n'a été menée pour le trastuzumab emtansine. Cependant, d'après les résultats des études sur la toxicité générale chez l'animal, des effets néfastes sur la fertilité sont à prévoir (voir Études sur la toxicité de doses uniques et Études sur la toxicité de doses multiples).

**Pouvoir tératogène :** aucune étude portant particulièrement sur le développement embryonnaire ou fœtal n'a été menée pour le trastuzumab emtansine. Néanmoins, la toxicité du trastuzumab sur le développement a été déterminée dans un cadre clinique, même si le programme non clinique n'avait pas permis de le prévoir. Par ailleurs, la toxicité de la maytansine sur le développement a été relevée lors d'études non cliniques, ce qui laisse entendre que le DM1, le médicament maytansinoïde cytotoxique inhibant les microtubules qui compose le trastuzumab emtansine, aura le même pouvoir tératogène et potentiellement embryotoxique.

**Études spécifiques sur la toxicité :** les études menées particulièrement sur le trastuzumab emtansine et le DM1 comprennent : le test du canal hERG *in vitro* sur des cellules embryonnaires humaines de rein (HEK293), une étude pharmacologique sur l'innocuité cardiovasculaire chez le macaque de Buffon, une étude *in vitro* sur le potentiel hémolytique et la compatibilité sanguine, une étude sur la réactivité tissulaire croisée et une étude chez le macaque de Buffon établissant le lien entre les résultats. Des détails sur ces études sont fournis au tableau 15.

**Tableau 12 Études sur la toxicité de doses uniques**

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèce et souche	Nbre/Sexe/Groupe	Voie d'administration	Doses (mg/kg) <sup>a</sup>	Durée de l'administration
04-1214-1459	Toxicité d'une dose unique	Rat Sprague-Dawley	10 M, 10 F	i.v.	Trastuzumab emtansine : 6; <u>20</u> ; 60	SO
Remarques : Le trastuzumab emtansine n'était pas toléré par les rats ayant reçu une seule dose i.v. de 60 mg/kg, à en juger par les signes cliniques, la perte pondérale et le fort taux de morbidité et de mortalité.						
04-0976-1459	Toxicité d'une dose unique	Macaque de Buffon <sup>b</sup>	6 M, 6 F	i.v.	Trastuzumab emtansine : 3; 10; <u>30</u>	SO
Remarques : Le trastuzumab emtansine était bien toléré jusqu'à 30 mg/kg. Les effets néfastes sur le foie et la baisse de la numération plaquettaire observés à 30 mg/kg étaient réversibles après une période de récupération de 3 semaines. La dose la plus élevée sans effet gravement toxique était de 30 mg/kg.						
05-1191	Toxicité d'une dose unique	Rat Sprague-Dawley	10 M, 10 F	i.v.	DM1 : 0,05; 0,1; <u>0,2</u>	SO
Remarques : Les rats ont bien toléré le DM1 jusqu'à 0,2 mg/kg. Les effets sur le foie, les plaquettes et les organes lymphoïdes étaient comparables à ceux observés chez les rats et les macaques recevant du trastuzumab emtansine et étaient réversibles après une période de récupération de 3 semaines. La dose la plus élevée sans effet gravement toxique était de 0,2 mg/kg.						

i.v. = intraveineuse; Nbre = nombre; SO = sans objet

<sup>a</sup> Sauf indication contraire

<sup>b</sup> *Macaca fascicularis*

Pour chaque étude, la dose la plus élevée sans effet gravement toxique est soulignée.

**Tableau 13 Études sur la toxicité de doses multiples**

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèce et souche	Nbre/Sexe/Groupe	Voie d'administration	Doses (mg/kg) <sup>a</sup>	Durée de l'administration
04-0977-1459	Toxicité de doses multiples	Macaque de Buffon <sup>b</sup>	7 M, 7 F	i.v.	Trastuzumab emtansine : 3, <u>10</u> , 30	Quatre doses (1 dose aux 3 semaines)
Remarques : Le trastuzumab emtansine était bien toléré jusqu'à 30 mg/kg, sans signe de toxicité manifeste. Les changements notables associés au trastuzumab emtansine à 10 et à 30 mg/kg consistaient surtout en des hausses des enzymes hépatiques ainsi qu'en des diminutions de l'hématocrite et de la numération plaquettaire.						
07-0653	Toxicité de doses multiples	Macaque de Buffon <sup>b</sup>	6 M, 6 F	i.v.	Trastuzumab emtansine : 1, 3, <u>10</u>	Huit doses (1 dose aux 3 semaines)
Remarques : Le trastuzumab emtansine était bien toléré jusqu'à 10 mg/kg. Les changements notables associés au trastuzumab emtansine à 10 mg/kg consistaient surtout en des hausses des enzymes hépatiques et en des diminutions de l'hématocrite et de la numération plaquettaire. Généralement, les données relevées entre le premier et le dernier cycle de médication étaient comparables pendant cette étude, ce qui indique que l'administration de trastuzumab emtansine ne produit pas d'effets toxiques cumulatifs.						

i.v. = intraveineuse; Nbre = nombre

<sup>a</sup> Sauf indication contraire

<sup>b</sup> *Macaca fascicularis*

Pour chaque étude, la dose la plus élevée sans effet gravement toxique est soulignée.

**Tableau 14 Études sur le pouvoir mutagène**

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèce et souche	Nbre/Sexe/Groupe	Voie d'administration	Doses (mg/kg) <sup>a</sup>	Durée de l'administration
09-2654	<i>In vitro</i>	<i>Salmonella</i> <i>Escherichia coli</i>	SO <sup>b</sup>	<i>In vitro</i>	DM1 : 1,60; 5,00; 16,0; 50,0; 160; 500; 1600 et 5000 µg/boîte de Pétri	SO
Remarques : Le DM1 a obtenu des résultats négatifs au test de réversion sur <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia coli</i> et microsomes de mammifères dans les conditions de l'étude.						
09-2726	<i>In vivo</i>	Rat Sprague-Dawley	5 M, 5 F	<i>In vivo</i>	DM1 : 0,01; 0,05; 0,1 et 0,2	Dose unique
Remarques : Le DM1 a induit une hausse dépendant de la dose dans la fréquence des micronoyaux à 0,05, à 0,1 et à 0,2 mg/kg, ce qui révèle un effet aneugène et/ou clastogène.						
07-0653	<i>In vivo</i>	Macaque de Buffon <sup>b</sup>	6 M, 6 F	i.v.	Trastuzumab emtansine : 1, 3, 10	21 semaines
Remarques : Aucun signe d'induction de micronoyaux n'a été relevé dans la moelle osseuse prélevée 7 jours après la dernière dose.						

i.v. = intraveineux; Nbre = nombre; SO = sans objet

<sup>a</sup> Sauf indication contraire

<sup>b</sup> *Macaca fascicularis*



**Tableau 15 Études spécifiques sur la toxicité**

Numéro d'étude	Type d'étude	Espèce et souche	Nbre/Sexe/Groupe	Voie d'administration	Doses (mg/kg) <sup>a</sup>	Durée de l'administration
09-0234	Test du canal hERG	Cellule embryonnaire de rein humain (HEK293)	SO	<i>In vitro</i>	DM1 : 2,6; 8,8 et 29,5 µM	SO
Remarques : Le DM1 a inhibé le courant du canal potassique hERG de (moyenne ± erreur type de la moyenne; n = 3) 0,3 ± 0,6 % à 2,6 µM, de 1,0 ± 0,5 % à 8,8 µM et de 2,5 ± 0,4 % à 29,5 µM par comparaison avec une inhibition de 0,6 ± 0,3 % dans les cellules témoin. La CI <sub>20</sub> et la CI <sub>50</sub> étaient estimées comme supérieures à 29,5 µM.						
04-1031-1605	Pharmacologie de l'innocuité cardiovasculaire	Macaque de Buffon <sup>b</sup>	4 F	i.v.	Trastuzumab emtansine : 3, 10, 30	Dose unique
Remarques : Le trastuzumab emtansine n'a pas modifié les paramètres d'ECG, notamment l'intervalle QT/QTc. À 30 mg/kg de trastuzumab emtansine, des hausses modestes des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne ont été observées. Les changements étaient le plus régulièrement observés 5 jours après la dose, mais leur présentation et leur durée variait d'un macaque à l'autre.						
04-1257-1459	Potentiel hémolytique et compatibilité sanguine	Sang, sérum et plasma humains et de macaque de Buffon	SO	<i>In vitro</i>	Trastuzumab emtansine : 0; 1,25; 2,5 ou 5 mg/mL	SO
Remarques : Potentiel hémolytique : aucune hémolyse associée au trastuzumab emtansine dans le sérum et le plasma humains ou simiens. Compatibilité sanguine et plasmatique : le trastuzumab emtansine est compatible avec le plasma et le sang humains ou simiens.						
04-1215-1605	Réactivité tissulaire croisée	Tissu humain et de macaque de Buffon	SO	<i>In vitro</i>	Trastuzumab emtansine : 1,0 ou 10,0 µg/mL	SO
Remarques : Une liaison spécifique au trastuzumab emtansine a été observée à 1,0 et à 10,0 µg/mL dans les tissus de l'humain et du macaque de Buffon, qui consistaient principalement en une coloration des cellules épithéliales, gliales, mononucléaires et des fuseaux de ces tissus. La liaison dans les tissus simiens était semblable à celle des tissus humains, mais moins répandue.						
05-0848	Étude établissant un lien entre les résultats	Macaque de Buffon <sup>b</sup>	3 M, 3 F	i.v.	Trastuzumab emtansine : 3, 5 à 7 % de MN 10, 5 à 7 % de MN <u>30</u> , 5 à 7 % de MN	Dose unique
Remarques : Le trastuzumab emtansine était bien toléré jusqu'à 30 mg/kg. La perte pondérale (chez les femelles), les effets hépatiques néfastes et la baisse de la numération plaquettaire observés à 30 mg/kg étaient réversibles après une période de récupération de 3 semaines. Une dégénérescence axonale minime du nerf sciatique a été observée à 30 mg/kg.						

i.v. = intraveineux; Nbre = nombre; SO = sans objet; CI = concentration inhibitrice; MN = maytansinoïde non conjugué

<sup>a</sup> Sauf indication contraire

<sup>b</sup> *Macaca fascicularis*

Pour chaque étude, la dose la plus élevée sans effet gravement toxique est soulignée.

## RÉFÉRENCES

1. Erickson HK, Lewis Phillips GD, Leipold DD, Provenzano CA, Mai E, Johnson HA, Gunter B, Audette CA, Gupta M, Pinkas J et Tibbitts J. The Effect of Different Linkers on Target Cell Catabolism and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Trastuzumab Maytansinoid Conjugates. *Mol Cancer Ther* 11: 1133-42, 2012.
2. Junttila T, Li G, Parsons K, Lewis Phillips G et Sliwkowski MX. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) Retains all the Mechanisms of Action of Trastuzumab and Efficiently Inhibits Growth of Lapatinib Insensitive Breast Cancer, *Breast Cancer Res Treat* 128:347–356, 2011.
3. Kovtun YV, Audette CA, Mayo MF, Jones GE, Doherty H, Maloney EK, Erickson HK, Sun X, Wilhelm S, Ab O, Lai KC, Widdison WC, Kellogg B, Johnson H, Pinkas J, Lutz RJ, Singh R, Goldmacher VS et Chari RVJ. Antibody-Maytansinoid Conjugates Designed to Bypass Multidrug Resistance, *Cancer Res* 70:2528-37, 2010.
4. Krop IE, Beeram M, Modi S, Jones SF, Holden SN, Yu W, Girish S, Tibbitts J, Yi J-H, Sliwkowski MX, Jacobson F, Lutzker S et Burris HA. Phase I Study of Trastuzumab-DM1, an HER2 Antibody-Drug Conjugate, Given Every 3 weeks to Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer, *J Clin Oncol* 28:2698-2704, 2010.
5. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, Blattler WA, Lambert JM, Chari RVJ, Lutz RJ, Wong WLT, Jacobson FS, Koeppen H, Schwall RH, Kenkare-Mitra SR, Spencer SD et Sliwkowski MX. Targeting HER2-positive breast cancer with Trastuzumab-DM1, and antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 68:9280-90, 2008.
6. Lopus M, Oroudjev E, Wilson L, Wilhelm S, Widdison W, Chari R et Jordan MA. Maytansine and Cellular Metabolites of Antibody- Maytansinoid Conjugates Strongly Suppress Microtubule Dynamics by Binding to Microtubules, *Mol Cancer Ther* 9:2689-99, 2010.
7. Oroudjev E, Lopus M, Wilson L, Audette C, Provenzano C, Erickson H, Kovtun Y, Chari R et Jordan MA. Maytansinoid-Antibody Conjugates Induce Mitotic Arrest by Suppressing Microtubule Dynamic Instability, *Mol Cancer Ther* 9:2700-13, 2010.
8. Verma S, M.D., David Miles, M.D., Luca Gianni, M.D., Ian E. Krop, M.D., Ph.D., Manfred Welslau, M.D., José Baselga, M.D., Ph.D., Mark Pegram, M.D., Do-Youn Oh, M.D., Ph.D., Véronique Diéras, M.D., Ellie Guardino, M.D., Ph.D., Liang Fang, Ph.D., Michael W. Lu, Pharm.D., Steven Olsen, M.D., Ph.D. et Kim Blackwell, M.D., pour le groupe de l'étude EMILIA. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 367(19):1783-91 2012.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **KADCYLA**<sup>®</sup>  
trastuzumab emtansine pour injection

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de KADCYLA pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur KADCYLA. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament

KADCYLA sert à traiter les personnes atteintes de cancer du sein dans les cas suivants :

- les cellules cancéreuses produisent une grande quantité de protéines HER2 – votre fournisseur de soins de santé testera votre cancer pour le vérifier;
- vous avez déjà reçu le médicament HERCEPTIN (trastuzumab) séparément ou en association avec un agent de chimiothérapie de la classe appelée taxane (p. ex. le paclitaxel ou le docetaxel);
- le cancer s'est répandu à l'entour du sein ou à d'autres parties du corps.

##### Effet de ce médicament

KADCYLA est composé de deux types de médicaments liés ensemble. Une partie appartient au groupe appelé « anticorps monoclonaux » (HERCEPTIN) et l'autre, au groupe appelé « antimétabolites » (DM1).

KADCYLA repère les cellules cancéreuses en se liant aux protéines HER2. Quand KADCYLA se fixe aux cellules cancéreuses HER2, il peut ralentir ou arrêter la croissance du cancer, ou encore, détruire les cellules cancéreuses. Après que KADCYLA se fixe aux protéines HER2, il pénètre dans les cellules cancéreuses pour y libérer le médicament antimétabolite DM1. Le DM1 peut aussi détruire les cellules cancéreuses.

##### Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

Vous ne devez pas recevoir KADCYLA si vous êtes allergique à ce médicament ou à un de ses ingrédients (voir Ingrédient médicamenteux et Ingrédients non médicamenteux importants). Dans le doute, parlez-en à votre fournisseur de soins de santé avant de recevoir KADCYLA.

##### Ingrédient médicamenteux

L'ingrédient actif de KADCYLA est le trastuzumab emtansine, qui se compose de deux ingrédients médicamenteux liés ensemble :

- le trastuzumab
- le DM1

##### Ingrédients non médicamenteux importants

Voici les ingrédients non médicamenteux (en ordre alphabétique) : acide succinique, hydroxyde de sodium, polysorbate 20 et sucrose.

##### Présentation

KADCYLA est une poudre stérile, blanche à blanc cassé, qui sera reconstituée pour être administrée par voie intraveineuse. Elle est fournie dans une fiole à usage unique contenant 100 mg ou 160 mg de trastuzumab emtansine.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

**Erreurs de médication** : il existe un risque de surdosage en KADCYLA à cause des erreurs de médication. Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que la dose autorisée de KADCYLA est administrée et NON celle de HERCEPTIN.

**Problèmes de foie** : KADCYLA peut causer une inflammation et des lésions aux cellules du foie. Des lésions graves au foie peuvent entraîner une insuffisance hépatique et la mort. Pour surveiller l'apparition de problèmes de foie, on vérifiera régulièrement votre sang pour détecter toute hausse de vos taux d'enzymes hépatiques.

**Problèmes de cœur** : KADCYLA peut affaiblir le muscle cardiaque, ce qui entraîne de la difficulté à pomper le sang dans tout le corps et cause un essoufflement au repos, des douleurs à la poitrine, une enflure des chevilles ou des bras et une sensation de battements de cœur rapides ou irréguliers. On vérifiera le fonctionnement de votre cœur avant le traitement, puis régulièrement pendant le traitement.

**Problèmes de saignement** : les plaquettes présentes dans le sang aident celui-ci à coaguler. KADCYLA peut diminuer le nombre de plaquettes dans votre sang et causer un saignement pouvant menacer la vie. Dans certains cas, le saignement a été mortel. Le risque de saignements est accru lorsque KADCYLA est pris avec d'autres médicaments qui servent à éclaircir le sang ou à prévenir la formation de caillots. Votre médecin doit exercer une surveillance additionnelle si vous prenez l'un de ces médicaments.

**Problèmes pulmonaires** : KADCYLA peut causer des

problèmes pulmonaires, y compris une inflammation (enflure) des tissus dans les poumons, ce qui entraîne une insuffisance respiratoire et la mort.

**Toxicité embryonnaire et fœtale (effet nuisible sur l'enfant à naître) :** KADCYLA peut causer des lésions au fœtus (enfant à naître) ou même sa mort, s'il est donné à une femme enceinte. Les femmes qui peuvent devenir enceintes doivent utiliser deux méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement par KADCYLA et pendant au moins 7 mois après le traitement par KADCYLA.

**AVANT de recevoir KADCYLA, consultez votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :**

- vous avez déjà eu une réaction grave (allergique) à une perfusion de trastuzumab;
- vous recevez des anticoagulants pour éclaircir le sang;
- vous avez des antécédents de problèmes de foie. Avant le traitement et à intervalles réguliers pendant celui-ci, votre médecin fera des analyses de sang pour vérifier le fonctionnement de votre foie.

KADCYLA peut aggraver certains problèmes médicaux ou avoir des effets secondaires. Voir Effets secondaires et mesures à prendre ci-dessous.

**Patients de moins de 18 ans et de 75 ans ou plus :**

KADCYLA ne doit pas être administré à ces patients, car il n'existe aucune donnée sur son effet chez les personnes dans ces groupes d'âges.

**Grossesse, allaitement et fertilité :** KADCYLA n'est pas recommandé en cas de grossesse. Il n'existe aucune donnée sur la sécurité des femmes enceintes qui reçoivent KADCYLA. D'après des études chez l'animal, KADCYLA peut affecter la fertilité.

- Avant de recevoir KADCYLA, dites à votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous planifiez de le devenir.
- Utilisez un moyen de contraception efficace afin d'éviter la grossesse pendant le traitement par KADCYLA. Continuez aussi cette contraception pendant 7 mois après votre dernière dose. Les partenaires féminines des patients doivent aussi utiliser un moyen de contraception efficace. Discutez du moyen de contraception qui vous convient le mieux avec votre fournisseur de soins de santé.
- Si vous devenez enceinte pendant le traitement par KADCYLA, indiquez-le sur-le-champ à votre fournisseur de soins de santé.

N'allaitez pas pendant le traitement par KADCYLA ni pendant 7 mois après l'arrêt du traitement. On ignore si les ingrédients de KADCYLA passent dans le lait maternel. Discutez-en avec votre médecin.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** on ignore si KADCYLA affecte la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Si vous éprouvez une réaction liée à la perfusion (p. ex. bouffées de chaleur, crises de frissons, fièvre, difficulté à respirer, faible tension artérielle, battements de cœur rapide,

enflure soudaine du visage et de la langue ou difficulté à avaler), abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des machines tant que les symptômes n'ont pas complètement disparu.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

**Indiquez à votre fournisseur de soins de santé les autres médicaments que vous prenez, que vous avez pris récemment ou que vous envisagez de prendre.**

Il s'agit des médicaments obtenus avec ou sans ordonnance ou des remèdes à base de plante. En particulier, indiquez à votre fournisseur de soins de santé si vous prenez des médicaments pour éclaircir le sang.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Posologie habituelle

Vous recevrez KADCYLA dans un hôpital ou une clinique, et il sera administré par un fournisseur de soins de santé.

- On l'administre goutte à goutte dans une veine (par perfusion intraveineuse) une fois toutes les 3 semaines à une dose de 3,6 mg de KADCYLA par kilogramme de votre poids corporel.
- La première perfusion durera 90 minutes. Un fournisseur de soins de santé vous observera durant la perfusion et durant au moins 90 minutes après cette dose initiale, afin de détecter des effets secondaires.
- Si la première perfusion est bien tolérée, la prochaine perfusion pourra durer 30 minutes. Un fournisseur de soins de santé vous observera durant la perfusion et au moins 30 minutes après la dose, afin de détecter des effets secondaires.
- Le nombre total de perfusions que vous recevrez dépendra de votre réponse au traitement.
- Si vous avez des effets secondaires, votre médecin pourrait décider de poursuivre le traitement à une dose inférieure, de remettre à plus tard la prochaine dose ou d'arrêter le traitement.

### Surdosage

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Il existe un risque de surdosage en KADCYLA à cause des erreurs de médication. Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que la dose autorisée de KADCYLA (trastuzumab emtansine) est administrée et NON celle de HERCEPTIN (trastuzumab).

### Dose manquée

Si vous oubliez ou manquez votre rendez-vous pour KADCYLA, discutez-en dès que possible avec votre fournisseur de soins de santé afin de prendre un autre rendez-vous.

N'arrêtez pas votre médication sans en avoir parlé auparavant avec votre fournisseur de la santé. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre fournisseur de soins de santé.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut causer des effets indésirables. Si vous remarquez un des effets secondaires énumérés ci-dessous, dites-le à votre fournisseur de soins de santé.

**Très fréquents (touchent plus de 1 personne sur 10) :**

- Jaunisse
- Saignement inattendu
- Fatigue
- Maux de cœur (nausées, vomissements)
- Maux de tête
- Douleur aux muscles ou aux articulations
- Douleur abdominale
- Constipation
- Lésions aux nerfs
- Diarrhée
- Sécheresse de la bouche
- Enflure de la bouche
- Frissons ou symptômes ressemblant à ceux de la grippe
- Difficulté à dormir
- Diminution du taux de potassium (détectée dans un test sanguin)
- Diminution des globules rouges (détectée dans un test sanguin)

**Fréquents (touchent jusqu'à 1 personne sur 10) :**

- Problèmes cardiaques
- Réactions liées à la perfusion ou réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques) : diminution des globules blancs (détectée par un test sanguin)
- Enflure de la bouche ou des paupières
- Yeux secs, yeux larmoyants ou vue brouillée
- Hausse de la tension artérielle
- Étourdissements
- Perte de la sensation du goût
- Démangeaisons

**Peu fréquents (touchent jusqu'à 1 personne sur 100) :**

- Difficultés à respirer
- KADCYLA peut causer une affection connue sous le nom d'hyperplasie nodulaire régénérative du foie. Avec le temps, celle-ci entraînerait des symptômes comme une sensation de ballonnement ou de gonflement de l'abdomen à cause d'une rétention d'eau ou le saignement de vaisseaux sanguins anormaux dans l'œsophage ou le rectum.

Si vous avez des effets secondaires, dites-le à votre fournisseur de soins de santé. Il pourrait aussi s'agir d'effets secondaires possibles non mentionnés dans le présent feuillet.

Si vous présentez des effets secondaires après la fin de votre traitement par KADCYLA, indiquez-le à votre médecin en l'avisant que vous avez reçu KADCYLA.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>	Saignement inattendu du nez, des gencives	✓		
	Jaunissement de la peau et du blanc des yeux		✓	
<b>Fréquent</b>	Essoufflement au repos, douleur à la poitrine, chevilles ou bras enflés, sensation de pouls rapide ou irrégulier		✓	
	Sensibilité ou rougeur de la peau, ou enflure au point d'injection		✓	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement	Cessez de prendre le médicament et appelez votre
Bouffées de chaleur, crises de frissons, fièvre, difficulté à respirer, basse tension artérielle, battements de cœur rapides, enflure soudaine du visage et de la langue, difficulté à avaler		✓
Picotements, douleur, engourdissement, démangeaisons, fourmillement, sensations de piqûres aux mains et aux pieds	✓	
<b>Peu fréquent</b>	Essoufflement, toux avec fièvre	✓
	Sang dans les selles, enflure de l'abdomen	✓
<b>En cas de grossesse</b>		✓

- KADCYLA sera conservé par les professionnels de la santé de l'hôpital ou de la clinique.
- Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration écrite sur la boîte après EXP. La date d'expiration est le dernier jour du mois en question.
- Conservez les fioles au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Une fois préparée, la solution pour perfusion KADCYLA demeure stable pendant un maximum de 24 heures entre 2 et 8 °C, mais devra être éliminée après. N'utilisez pas KADCYLA si vous remarquez des particules ou si la couleur n'est plus la même (voir Présentation).

- Ne jetez pas les médicaments dans les eaux usées ni les déchets domestiques. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments inutilisés. Ces mesures aident à protéger l'environnement.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez signaler toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation des produits de santé au programme Canada Vigilance d'une des trois façons suivantes :**

- En ligne, à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345
- Remplir un formulaire de déclaration du programme Canada Vigilance et l'envoyer :
  - par télécopieur, au 1-866-678-6789 ou
  - par courrier, au :  
**Programme Canada Vigilance**  
**Santé Canada**  
**Indice d'adresse 1908C**  
**Ottawa (Ontario)**  
**K1A 0K9**

**On peut trouver des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des réactions indésirables sur le site Web de MedEffet™ Canada à l'adresse : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).**

**REMARQUE : Si vous voulez obtenir de l'information sur la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.**

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet indésirable pendant votre traitement par KADCYLA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour des renseignements plus détaillés, veuillez aussi consulter la première partie de la monographie de KADCYLA, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. La monographie est un document préparé à l'intention des professionnels de la santé et peut être obtenue, à l'adresse suivante : <http://www.rochecanada.com> ou en communiquant

**COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT**

avec le promoteur, Hoffmann-La Roche Limitée, au :  
1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche  
Limitée.

Dernière révision : le 20 février 2018

© Copyright 2013-2018, Hoffmann-La Roche Limitée

KADCYLA<sup>®</sup> est une marque déposée de  
F. Hoffmann-La Roche SA, utilisée sous licence.

HERCEPTIN<sup>®</sup> est une marque déposée de Genentech, Inc.,  
utilisée sous licence.



Hoffmann-La Roche Limitée  
Mississauga (Ontario) L5N 5M8