



**CIBLER**  
**DÉLIVRER**  
**AGIR<sup>1</sup>**

---

**LE BON USAGE**  
**DE KADCYLA<sup>®</sup>**

**GUIDE PRATIQUE**





<b>04</b>	<b>MÉCANISME D'ACTION</b>	
	1 <sup>er</sup> Anticorps conjugué anti HER2 .....	04
	Mécanisme d'action.....	06
<b>08</b>	<b>INDICATIONS ET POSOLOGIE</b>	
	Indications thérapeutiques.....	08
	Posologie et mode d'administration .....	10
<b>10</b>	<b>BIEN PRESCRIRE KADCYLA<sup>®</sup></b>	
	Durée de traitement .....	11
	Que dois-je vérifier lors de l'initiation de KADCYLA <sup>®</sup> .....	12
	Contre-indication .....	16
	Mise en garde et précautions .....	16
	Interactions médicamenteuses .....	17
	Avant et pendant l'initiation du traitement .....	18
<b>20</b>	<b>BIEN ADMINISTRER KADCYLA<sup>®</sup></b>	
	Précautions de conservation .....	20
	Précautions particulières d'élimination et de manipulation .....	21
	Tableau de dilution .....	26
	Mode d'administration .....	28
	Oubli ou retard de dose.....	30
<b>32</b>	<b>MENTIONS LÉGALES</b>	
<b>33</b>	<b>RÉFÉRENCES</b>	

## TRASTUZUMAB

### Anticorps monoclonal anti HER2<sup>1</sup>

- Possède une activité anti-tumorale propre, confère au DM1\* une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant HER2 et augmente ainsi sa libération intracellulaire directement dans les cellules malignes



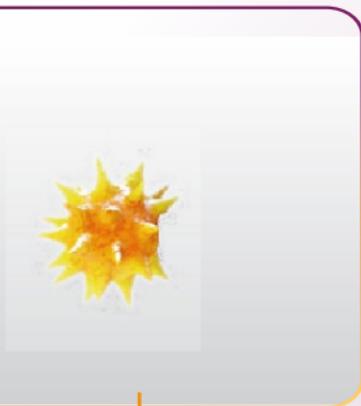
## MCC\*\*

### Agent de liaison<sup>1</sup>

- Augmente la libération ciblée de DM1 directement à l'intérieur de la cellule tumorale et limite sa libération systémique

# MÉCANISME D'ACTION

## 1<sup>er</sup> Anticorps conjugué anti HER2<sup>1,2</sup>



**DM1\***  
**Agent cytotoxique puissant**

- 20 à 200 x plus puissant que les taxanes et les alcaloïdes de la pervenche



**KADCYLA®**  
1<sup>er</sup> Anticorps  
Conjugué  
anti HER2

\* DM1 : Dérivé de la maytansine

\*\* MCC : 4 [N maléimidométhyl] cyclohexane 1 carboxylate.

## Mécanisme d'action<sup>1,3</sup>

### Action du trastuzumab

ADCC\*

#### LE TRASTUZUMAB

##### Action intracellulaire

- Inhibe le clivage du domaine extracellulaire d'HER2
- Inhibe la transmission du signal par la voie PI3-K

##### Action extracellulaire

- Agit comme médiateur de l'ADCC\*

\* ADCC : cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (Antibody-dependent, cell-mediated cytotoxicity) -

\*\* DM1 : Dérivé de la maytansine  
D'après les mentions légales et les références bibliographiques 1 à 3 (Cf. Liste des références)



# MÉCANISME D'ACTION

## Action du DM1

3. Internalisation  
de KADCYLA

4. Libération  
du DM1

5. Activité cytotoxique  
du DM1 / Apoptose

### LE DM1\*\*

- Se fixe à la tubuline du cytosquelette et inhibe la polymérisation de la tubuline
- Induit l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M entraînant la mort cellulaire par apoptose

## Indications thérapeutiques<sup>1</sup>

- KADCYLA<sup>®</sup> est indiqué en **monothérapie** pour le traitement de patients atteints d'un **cancer du sein HER2 positif** , inopérable, localement avancé ou métastatique et prétraités par le trastuzumab et un taxane.
- KADCYLA<sup>®</sup> est indiqué en **monothérapie** pour le **traitement adjuvant** de patients atteints d'un **cancer du sein HER2 positif au stade précoce** qui, après une chimiothérapie préopératoire contenant un taxane en combinaison avec au moins le trastuzumab en tant que traitement HER2, présentent une maladie résiduelle dans le sein et/ou les ganglions lymphatiques.

# INDICATIONS ET POSOLOGIE

## Posologie et mode d'administration<sup>1</sup>

Le traitement par KADCYLA<sup>®</sup> doit être instauré sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients cancéreux.

### ● Dose recommandée<sup>1</sup>



La dose recommandée de KADCYLA<sup>®</sup> est de 3,6 mg/kg en perfusion intraveineuse



Toutes les 3 semaines  
(cycle de 21 jours)

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



# BIEN PRESCRIRE KADCYLA®

## ● **Durée du traitement<sup>1</sup>**

### **Cancer de sein précoce**

Il est recommandé que les patients soient traités par KADCYLA® sur un total de 14 cycles, pour autant qu'il n'y ait pas de récurrence de la maladie ni de toxicité incontrôlable.

### **Cancer de sein métastatique**

Il est recommandé que les patients soient traités par KADCYLA® jusqu'à l'apparition d'une progression de la maladie ou d'une toxicité incontrôlable.

## Que dois-je vérifier lors de l'initiation de KADCYLA<sup>®</sup>



### **Patients âgés<sup>1</sup>**

Aucun ajustement de la dose de KADCYLA<sup>®</sup> n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.



### **Population pédiatrique<sup>1</sup>**

Aucune étude sur la sécurité et l'efficacité de KADCYLA<sup>®</sup> n'a été réalisée chez les patients pédiatriques.

# BIEN PRESCRIRE KADCYLA®

## Insuffisance rénale<sup>1</sup>

- **Légère à modérée : Aucune adaptation posologique** n'est nécessaire.
- **Sévère** : Les données étant incomplètes, il n'est pas possible de déterminer la nécessité éventuelle d'un ajustement de la dose chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère.



## Insuffisance hépatique<sup>1</sup>

- **Légère ou modérée : Aucune adaptation posologique** n'est nécessaire.
- **Sévère** : KADCYLA® n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.



## Que dois-je vérifier lors de l'initiation de KADCYLA<sup>®</sup>

### Fertilité, grossesse et allaitement <sup>1</sup>

- **Femmes en âge de procréer**

Il convient de conseiller aux patientes d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par KADCYLA<sup>®</sup> et pendant au moins les 7 mois suivant l'arrêt du traitement.



- **Grossesse**

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec KADCYLA<sup>®</sup> chez la femme enceinte.

Le trastuzumab, un composant de KADCYLA<sup>®</sup>, peut provoquer des lésions ou la mort du fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par Kadcyla<sup>®</sup>, ou pendant les 7 mois suivant la dernière dose de Kadcyla<sup>®</sup>, veuillez signaler immédiatement cette exposition au département de pharmacovigilance de Roche Maroc par l'un des moyens suivants :

Téléphone : 06 61 17 83 67 – Email : morocco.drug\_safety@roche.com

Des informations additionnelles seront requises en cas d'exposition à Kadcyla<sup>®</sup> pendant la grossesse et pendant la première année de la vie de l'enfant. Cela permettra à Roche de mieux comprendre la tolérance de Kadcyla<sup>®</sup> et de fournir des informations appropriées aux autorités de santé, aux professionnels de santé et aux patients.

Pour plus d'informations, veuillez-vous référer aux Mentions Légales de Kadcyla<sup>®</sup>.

# BIEN PRESCRIRE KADCYLA®

- **Allaitement**

Arrêter l'allaitement avant le début du traitement et ne pas allaiter pendant le traitement par KADCYLA®.

L'allaitement ne peut être commencé que 7 mois après l'arrêt du traitement.

- **Fertilité**

Aucune étude consacrée à la fertilité sous trastuzumab emtansine n'a été entreprise.

Le trastuzumab emtansine pourrait affecter la fertilité chez l'être humain.



## **Contre-indication<sup>1</sup>**

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

## **Mise en garde et précautions<sup>1</sup>**

**Chez les patients traités par KADCYLA<sup>®</sup>, la positivité HER2 de la tumeur doit être confirmée soit par la mise en évidence d'une surexpression de la protéine HER2 soit par l'amplification du gène.**

**Ces patients ont été exclus des essais cliniques :**

- ▶ Patients souffrant d'une dyspnée de repos due à des complications de la maladie tumorale avancée ou présentant des comorbidités.

# BIEN PRESCRIRE KADCYLA®

- ▶ Patients atteints d'une hépatite virale active (HBV, HCV), d'une infection par le VIH, d'une maladie systémique sévère non contrôlée (par exemple maladie hépatique ou biliaire sévère non contrôlée).
- ▶ Patients présentant des transaminases sériques  $>2,5x$  LNS ou un taux de bilirubine totale  $>1,5x$  LNS, un taux d'INR et un temps de thromboplastine partielle activée (aPTT)  $>1,5x$  LNS.
- ▶ Patient présentant une neuropathie périphérique d'un grade  $\geq 3$  (NCI CTCAE) avant le début du traitement.

## Interactions médicamenteuses<sup>1</sup>

La prudence est recommandée lors de l'administration simultanée de KADCYLA® et d'inhibiteurs puissants du CYP3A.

## Avant et pendant l'initiation du traitement<sup>1</sup>



- S'assurer du statut HER2
- Utilisation d'une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer
- L'aspartate aminotransférase (ASAT), l'alanine aminotransférase (ALAT) et la bilirubine doivent être surveillées avant l'initiation du traitement et avant chaque administration
- Surveiller la fonction cardiaque avant l'initiation au traitement et à intervalles réguliers pendant toute la période du traitement
- Surveiller le taux des plaquettes (avant chaque administration)

# BIEN PRESCRIRE KADCYLA®

## Avant et pendant l'initiation du traitement<sup>1</sup>



- Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 90 minutes après la première dose (et 30 minutes pour les doses suivantes), à la recherche d'une fièvre, de frissons et d'autres réactions liées à la perfusion
- Le site de perfusion doit être surveillé étroitement pendant l'administration du médicament afin de détecter toute éventuelle infiltration sous-cutanée.
- La prudence est recommandée lors de l'administration simultanée de KADCYLA® et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4.

## ● Conditionnement<sup>1</sup>



- ▶ Flacons de :
  - 100 mg de trastuzumab emtansine
  - 160 mg de trastuzumab emtansine
- ▶ Poudre stérile pour solution à diluer pour perfusion

## Précautions de conservation<sup>1</sup>

### ● Avant ouverture<sup>1</sup>



- ▶ Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière
- ▶ Au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
- ▶ **Ne pas congeler**

# BIEN ADMINISTRER KADCYLA®

## Précautions particulières d'élimination et de manipulation

### Préparation<sup>1</sup>

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

► **Mise en solution de la poudre<sup>1</sup> :**

Injecter lentement avec une seringue stérile :

- **5 ml d'eau stérile** pour préparations injectables dans le flacon contenant **100 mg** de trastuzumab emtansine,
- **8 ml d'eau stérile** pour préparations injectables dans le flacon contenant **160 mg** de trastuzumab emtansine.

**Après reconstitution, la concentration est de 20 mg/ml.**



1

▶ **Homogénéisation de la solution<sup>1</sup> :**

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

2

▶ **Contrôle de la solution<sup>1</sup> :**

- **Avant l'administration, inspecter visuellement la solution reconstituée afin de détecter toute particule ou coloration anormale.**
- La solution reconstituée ne doit pas contenir de particules visibles et doit être limpide à légèrement opalescente.
- La solution reconstituée doit être incolore à brun clair.

3

# BIEN ADMINISTRER KADCYLA®

- Ne pas utiliser si la solution reconstituée contient des particules visibles, est trouble ou colorée.

► **Calcul du volume de la solution reconstituée<sup>1</sup> :**

Déterminer le volume de solution nécessaire sur la base d'une dose de 3,6 mg de trastuzumab emtansine par kg de poids corporel

4

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{poids corporel (kg)} \times \text{dose (mg/kg)}}{20 \text{ mg/ml (concentration de la solution reconstituée)}}$$

► **Préparation de la poche de perfusion<sup>1</sup> :**



Prélever la quantité appropriée de solution du flacon et ajouter dans une poche pour perfusion contenant 250 ml d'une solution de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45 %) ou à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion.

En cas d'utilisation d'une solution de chlorure de sodium à 0,9%, il est nécessaire d'interposer un filtre de polyéthersulfone (PES) de 0,2  $\mu$ m ou 0,22  $\mu$ m.

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

5



# BIEN ADMINISTRER KADCYLA®

## ● Après reconstitution<sup>1</sup>

### ► Administration de la perfusion<sup>1</sup> :

- Une fois préparée, la perfusion doit être immédiatement administrée.
- Si elle n'est pas administrée immédiatement, elle peut être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) jusqu'à 24 heures.
- La solution pour perfusion ne doit être ni congelée ni secouée pendant le stockage.



6

## Tableau de dilution<sup>1</sup>

Poids (kg)	Dosage unique recommandé de KADCYLA <sup>®</sup> (mg)	Flacon(s) de		Volume de solution reconstituée à diluer (ml)
		100 mg	160 mg	
45	162	2	0	8,10
46	165,6	2	0	8,28
47	169,2	2	0	8,46
48	172,8	2	0	8,64
49	176,4	2	0	8,82
<b>50</b>	<b>180</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>9,00</b>
51	183,6	2	0	9,18
52	187,2	2	0	9,36
53	190,8	2	0	9,54
54	194,4	2	0	9,72
55	198	2	0	9,90
56	201,6	1	1	10,08
57	205,2	1	1	10,26
58	208,8	1	1	10,44
59	212,4	1	1	10,62
<b>60</b>	<b>216</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>10,80</b>
61	219,6	1	1	10,98
62	223,2	1	1	11,16
63	226,8	1	1	11,34
64	230,4	1	1	11,52
65	234	1	1	11,70
66	237,6	1	1	11,88
67	241,2	1	1	12,06
68	244,8	1	1	12,24
69	248,4	1	1	12,42
<b>70</b>	<b>252</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>12,60</b>
71	255,6	1	1	12,78
72	259,2	1	1	12,96
73	262,8	3	0	13,14
74	266,4	3	0	13,32
75	270	3	0	13,50
76	273,6	3	0	13,68

Tableau réalisé à partir de la concentration initiale recommandée par le résumé des caractéristiques du produit.

# BIEN ADMINISTRER KADCYLA®

Poids (kg)	Dosage unique recommandé de KADCYLA®(mg)	Flacon(s) de		Volume de solution reconstituée à diluer (ml)
		100 mg	160 mg	
77	277,2	3	0	13,86
78	280,8	3	0	14,04
79	284,4	3	0	14,22
80	288	3	0	14,40
81	291,6	3	0	14,58
82	295,2	3	0	14,76
83	298,8	3	0	14,94
84	302,4	0	2	15,12
85	306	0	2	15,30
86	309,6	0	2	15,48
87	313,2	0	2	15,66
88	316,8	0	2	15,84
89	320,4	2	1	16,02
90	324	2	1	16,20
91	327,6	2	1	16,38
92	331,2	2	1	16,56
93	334,8	2	1	16,74
94	338,4	2	1	16,92
95	342	2	1	17,10
96	345,6	2	1	17,28
97	349,2	2	1	17,46
98	352,8	2	1	17,64
99	356,4	2	1	17,82
100	360	2	1	18,00
101	363,6	4	0	18,18
102	367,2	4	0	18,36
103	370,8	4	0	18,54
104	374,4	4	0	18,72
105	378	4	0	18,90
106	381,6	4	0	19,08
107	385,2	4	0	19,26
108	388,8	4	0	19,44
109	392,4	4	0	19,62
110	396	4	0	19,80

Tableau réalisé à partir de la concentration initiale recommandée par le résumé des caractéristiques du produit.

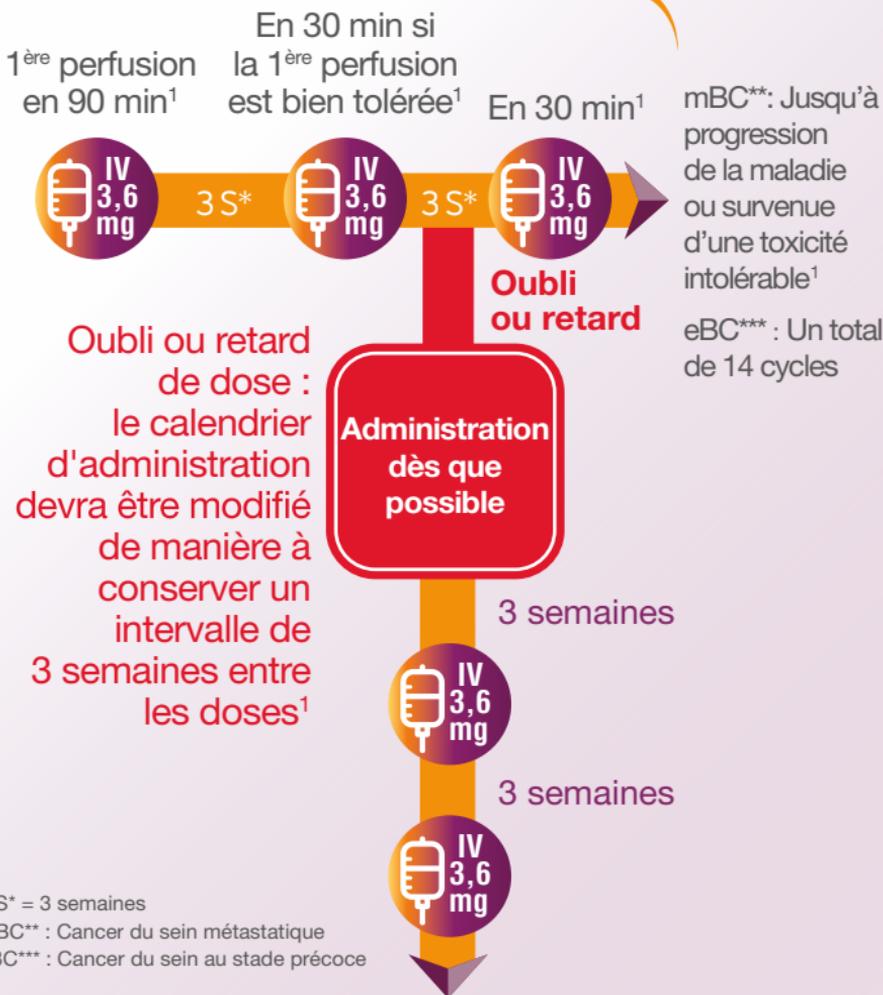
## Mode d'administration<sup>1</sup>

- **KADCYLA<sup>®</sup> doit être administré par voie intraveineuse et non en bolus intraveineux**
- La **dose initiale de KADCYLA<sup>®</sup>** doit être administrée en perfusion intraveineuse de **90 minutes**
- Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 90 minutes après la première dose, à la recherche d'une fièvre, de frissons et d'autres réactions liées à la perfusion. Le site de perfusion doit être surveillé étroitement pendant l'administration du médicament afin de déceler toute éventuelle infiltration sous-cutanée.<sup>1</sup>

# BIEN ADMINISTRER KADCYLA®

- **Si les perfusions précédentes ont été bien tolérées**, les doses suivantes de KADCYLA® peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Les patients devront de nouveau être surveillés pendant les perfusions et durant au moins les 30 minutes suivantes.<sup>1</sup>
- Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

## Oubli ou retard de dose<sup>1</sup>



3 S\* = 3 semaines

mBC<sup>\*\*</sup>: Cancer du sein métastatique

eBC<sup>\*\*\*</sup>: Cancer du sein au stade précoce

mBC<sup>\*\*</sup>: Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité intolérable<sup>1</sup>

eBC<sup>\*\*\*</sup>: Un total de 14 cycles

# BIEN ADMINISTRER KADCYLA®

## ● Ajustement posologique<sup>1</sup>

La gestion des effets indésirables symptomatiques peut nécessiter une interruption passagère du traitement, une réduction de la dose ou un arrêt du traitement par KADCYLA®.

Une fois que la dose de KADCYLA® a été réduite, elle ne doit plus être augmentée de nouveau (voir mentions légales tableaux 2,3,4 et 5).

### Plan de réduction de la dose<sup>1</sup>

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

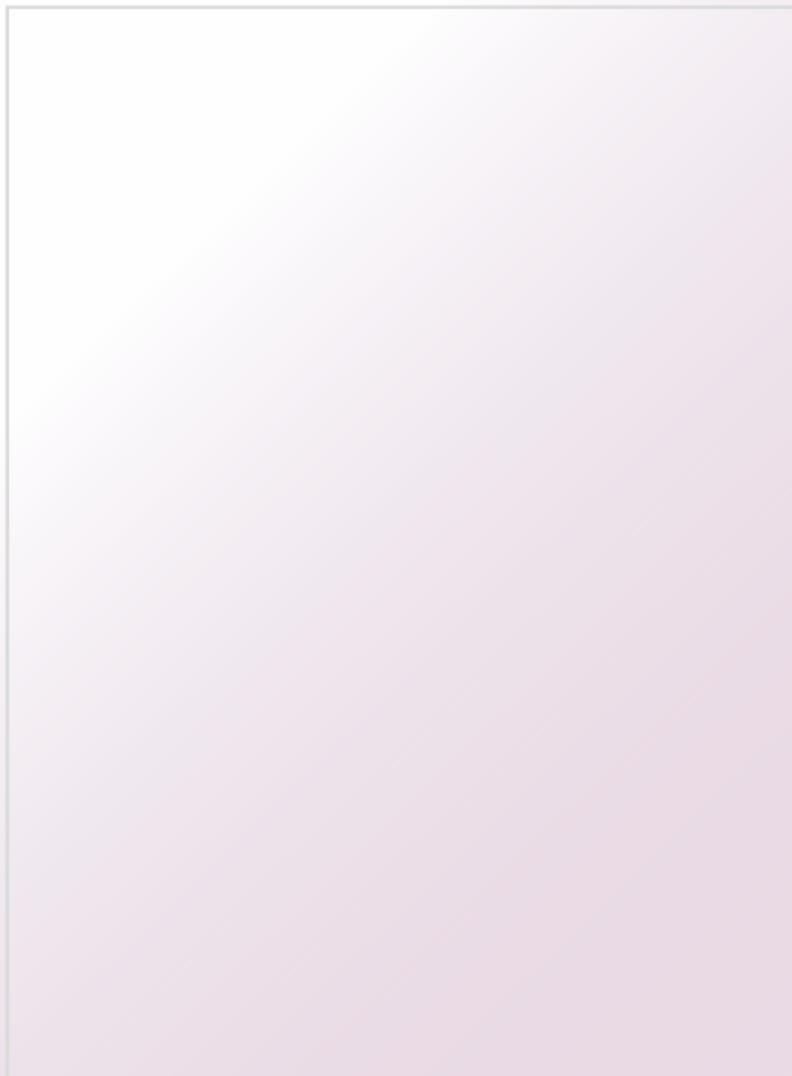
## ● Surdosage<sup>1</sup>

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de trastuzumab emtansine. Le patient doit être étroitement surveillé lors d'un surdosage.

# RÉFÉRENCES

- 1.** Résumé des caractéristiques du produit Kadcyła®
- 2.** Martínez MT et Al. Treatment of HER 2 positive advanced breast cancer with T-DM1: A review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Jan;106-96 : 97.
- 3.** Junttila et al. 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. 2011;128:347-356.

## MENTIONS LÉGALES





**CIBLER**

**DÉLIVRER**

**AGIR<sup>1</sup>**





**Pour toute information complémentaire veuillez contacter :**

Roche S.A, Ivoire 05, Casablanca Marina, Bvd Sidi Mohamed Ben Abdellah. Casablanca - Maroc

Téléphone : 05 22 95 90 00 - Fax : 05 22 95 90 01

e-mail : [morocco.medinfo@roche.com](mailto:morocco.medinfo@roche.com)

Pour toute notification d'évènements indésirables, veuillez nous contacter par email :

[morocco.drug\\_safety@roche.com](mailto:morocco.drug_safety@roche.com) par téléphone :

05 22 95 90 58 / 06 61 17 83 67 ou par fax : 05 22 95 90 59.

**Kadcyla® 100 mg ou 160 mg, poudre stérile pour solution à diluer pour perfusion, boîte de 1 flacon. COMPOSITION:**

Principe actif: trastuzumab emtansine: 100 mg ou 160 mg. Après reconstitution avec 5 ml ou 8 ml d'eau pour préparations injectables, la concentration est de 20 mg/ml.

*Excipients* : Acide succinique, hydroxyde de sodium, saccharose, polysorbate 20 (produit à partir de maïs génétiquement modifié).

**INDICATIONS THERAPEUTIQUES** :

Cancer du sein métastatique (MBC): Kadcyla est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif, inopérable, localement avancé ou métastatique et prétraités par le trastuzumab et un taxane. Cancer du sein précoce (EBC): Kadcyla est indiqué en monothérapie pour le traitement adjuvant de patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif au stade précoce qui, après une chimiothérapie préopératoire contenant un taxane en combinaison avec au moins le trastuzumab en tant que traitement HER2, présentent une maladie résiduelle dans le sein et/ou les ganglions lymphatiques..

**POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI** :

Pour éviter toute erreur de médication, contrôler impérativement les étiquettes des flacons, afin de s'assurer que le médicament préparé et administré est bien Kadcyla (trastuzumab emtansine) et non le trastuzumab. Le traitement par Kadcyla ne doit être instauré que sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients cancéreux. Les patients traités par Kadcyla doivent présenter un statut tumoral HER2 positif, défini par un score 3+ en immunohistochimie (IHC) ou par un rapport d'hybridation in situ (ISH) ou d'hybridation in situ en fluorescence (FISH)  $\geq 2,0$  déterminé par un test validé. Kadcyla doit être reconstitué et dilué par un professionnel de la santé. Le produit doit être administré en perfusion intraveineuse et non en bolus intraveineux. Afin d'assurer la traçabilité des médicaments biotechnologiques, il est recommandé de documenter pour chaque traitement le nom commercial et le numéro de lot. La dose recommandée de Kadcyla est de 3,6 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours). La dose recommandée de Kadcyla est de 3,6 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours). La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 90 minutes après la première dose, à la recherche d'une fièvre, de frissons et d'autres réactions liées à la perfusion. Le site de perfusion doit être surveillé étroitement pendant l'administration du médicament afin de déceler toute éventuelle infiltration sous-cutanée. Si

les perfusions précédentes ont été bien tolérées, les doses suivantes de Kadcyra peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Les patients devront de nouveau être surveillés pendant les perfusions et durant au moins les 30 minutes suivantes. Le débit de perfusion de Kadcyra doit être ralenti ou la perfusion doit être interrompue si le patient développe des symptômes liés à la perfusion. Kadcyra doit être arrêté en cas de survenue de réactions liées à la perfusion potentiellement fatales.

Durée du traitement : Les patients atteints de EBC doivent être traités sur un total de 14 cycles, pour autant qu'il n'y ait pas de récurrence de la maladie ni de toxicité incontrôlable. Les patients atteints de MBC doivent être traités jusqu'à l'apparition d'une progression de la maladie ou d'une toxicité incontrôlable.

Ajustement de la posologie d'effets indésirables/interactions : La prise en charge des événements indésirables symptomatiques peut nécessiter l'interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par Kadcyra, selon les directives données dans les tableaux 1 et 2. Une fois que la dose de Kadcyra a été réduite, elle ne doit plus être augmentée de nouveau.

Tableau 1. Plan de réduction de la dose

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

**Tableau 2. Directives sur l'ajustement de la dose de Kadcyla**

Directives sur l'ajustement posologique en cas d'EBC		
Effet indésirable	Gravité	Ajustement du traitement
Taux d'alanine transaminase (ALT) élevé	Grade 2 ( $>3,0$ à $\leq 20 \times$ LSN le jour du traitement prévu)	Ne pas appliquer Kadcyla jusqu'à ce que le taux d'ALT se soit amélioré au grade $\leq 1$ , puis réduire la dose d'un palier.
	Grade 4 ( $>20 \times$ LSN à n'importe quel moment)	Arrêter Kadcyla.
Taux d'aspartate transaminase (AST) élevé	Grade 2 ( $>3,0$ à $\leq 5 \times$ LSN le jour du traitement prévu)	Ne pas appliquer Kadcyla jusqu'à ce que le taux d'AST se soit amélioré au grade $\leq 1$ , puis poursuivre le traitement au même palier de dose.
	Grade 3 ( $>5$ à $\leq 20 \times$ LSN le jour du traitement prévu)	Ne pas appliquer Kadcyla jusqu'à ce que le taux d'AST se soit amélioré au grade $\leq 1$ , puis réduire la dose d'un palier.
	Grade 4 ( $>20 \times$ LSN à n'importe quel moment)	Arrêter Kadcyla.
Hyperbilirubinémie	TBILI $>1,0$ à $\leq 2,0 \times$ LSN le jour du traitement prévu	Ne pas appliquer Kadcyla avant que la bilirubine totale ne se soit améliorée à $\leq 1,0 \times$ LSN, puis réduire la dose d'un palier.
	TBILI $>2 \times$ LSN à n'importe quel moment	Arrêter Kadcyla.
Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)	Tous les grades	Arrêter définitivement Kadcyla.
Thrombocytopénie	Grade 2 ou 3 le jour du traitement prévu ( $25\,000$ à $<75\,000/\text{mm}^3$ )	Ne pas appliquer Kadcyla jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit revenue au grade $\leq 1$ ( $\geq 75\,000/\text{mm}^3$ ). Poursuivre ensuite le traitement au même palier de dose. Si un patient a besoin de deux pauses de traitement en raison d'une thrombocytopénie, une réduction de la dose d'un palier doit être envisagée.
	Grade 4 en tout temps $<25\,000/\text{mm}^3$	Ne pas appliquer Kadcyla jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit revenue au grade $\leq 1$ ( $\geq 75\,000/\text{mm}^3$ ), puis réduire la dose d'un palier.
Dysfonction ventriculaire gauche	FEVG $<45\%$	Ne pas appliquer Kadcyla. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines. S'il se confirme que la FEVG est $<45\%$ , arrêter Kadcyla.
	FEVG de $45\%$ à $<50\%$ et baisse de $\geq 10$ points de % par rapport à la valeur initiale*	Ne pas appliquer Kadcyla. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG reste à $<50\%$ et ne s'améliore pas à $\geq 10$ points de % par rapport à la valeur initiale, arrêter Kadcyla.
	FEVG de $45\%$ à $<50\%$ et baisse de $<10$ points de % par rapport à la valeur initiale*	Poursuivre le traitement par Kadcyla. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines.
	FEVG $\geq 50\%$	Poursuivre le traitement par Kadcyla.
Insuffisance cardiaque	CHF symptomatique, dysfonction ventriculaire gauche de grade 3 ou 4, ou insuffisance cardiaque de grade 3 ou 4, ou insuffisance cardiaque de grade 2 avec une FEVG $<45\%$	Arrêter Kadcyla.
Neuropathie périphérique	Grade 3 ou 4	N'appliquer Kadcyla que lorsqu'une amélioration jusqu'au grade $\leq 2$ s'est produite.
Toxicité pulmonaire	Pneumopathie interstitielle (ILD) ou pneumonie ou pneumopathie inflammatoire	Arrêter définitivement Kadcyla.
Pneumonie d'irradiation	Grade 2	Arrêter Kadcyla si la pneumonie n'est pas réversible sous traitement standard.
	Grade 3 ou 4	Arrêter Kadcyla.
<b>Ajustement posologique chez les patients atteints de MBC</b>		
Effet indésirable	Gravité	Ajustement du traitement
Taux de transaminases (AST/ALT) élevés	Grade 2 ( $2,5$ à $\leq 5 \times$ LSN)	Poursuivre le traitement au même palier de dose.
	Grade 3 ( $>5$ à $\leq 20 \times$ LSN)	Ne pas appliquer Kadcyla jusqu'à ce que les taux d'AST/ALT se soient améliorés au grade $\leq 2$ , puis réduire la dose d'un palier.
	Grade 4 ( $>20 \times$ LSN)	Arrêter Kadcyla.
Hyperbilirubinémie	Grade 2 ( $1,5$ à $\leq 3 \times$ LSN)	Ne pas appliquer Kadcyla jusqu'à ce que la bilirubine totale se soit améliorée au grade $\leq 1$ , puis poursuivre le traitement au même palier de dose.
	Grade 3 ( $3$ à $\leq 10 \times$ LSN)	Ne pas appliquer Kadcyla jusqu'à ce que la bilirubine totale se soit améliorée au grade $\leq 1$ , puis réduire la dose d'un palier.
	Grade 4 ( $>10 \times$ LSN)	Arrêter Kadcyla.

Hépatotoxicité induite par les médicaments (DILI)	Transaminases >3x et simultanément bilirubine totale >2x LSN sériques	Arrêter définitivement Kadcykla, en l'absence d'autre cause probable d'augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine, p. ex. métastases hépatiques ou médicaments concomitantes.
Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)	Tous les grades	Arrêter définitivement Kadcykla.
Thrombocytopénie	Grade 3 (25'000 à 50'000/mm <sup>3</sup> )	Ne pas appliquer Kadcykla jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit revenue au grade ≤1 (≥75'000/mm <sup>3</sup> ), puis poursuivre le traitement au même palier de dose.
	Grade 4 (<25'000/mm <sup>3</sup> )	Ne pas appliquer Kadcykla jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit revenue au grade ≤1 (≥75'000/mm <sup>3</sup> ), puis réduire la dose d'un palier.
Dysfonction systolique ventriculaire gauche	CHF symptomatique	Arrêter Kadcykla.
	FEVG <40%	Ne pas appliquer Kadcykla. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines. S'il se confirme que la FEVG est <40%, arrêter Kadcykla.
	FEVG de 40% à <45% et baisse de ≥10 points de % par rapport à la valeur initiale	Ne pas appliquer Kadcykla. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG ne s'est pas améliorée de ≥10 points de % par rapport à la valeur initiale, arrêter Kadcykla.
	FEVG de 40% à ≤45% et baisse de <10 points de % par rapport à la valeur initiale	Poursuivre le traitement par Kadcykla. Réévaluer la FEVG dans les 3 semaines.
	FEVG >45%	Poursuivre le traitement par Kadcykla.
Toxicité pulmonaire	Pneumopathie interstitielle (ILD) ou pneumopathie inflammatoire	Arrêter définitivement Kadcykla.
Neuropathie périphérique	Grade 3 ou 4	N'appliquer Kadcykla que lorsqu'une amélioration jusqu'au grade ≤2 s'est produite.

ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; CHF = congestive heart failure (insuffisance cardiaque congestive); DILI = drug-induced liver injury (hépatotoxicité induite par les médicaments); FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; DSVG = dysfonction systolique ventriculaire gauche; TBILI = bilirubine totale; LSN = limite supérieure de la normale.

\*Avant le début du traitement par Kadcykla.

**Instructions posologiques particulières :** Patients présentant des troubles de la fonction hépatique : Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Kadcykla n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. En raison de l'hépatotoxicité connue, observée lors de l'administration de Kadcykla, la prudence est recommandée lors du traitement de patients atteints d'insuffisance hépatique. Patients présentant des troubles de la fonction rénale : Aucun ajustement de la dose initiale de Kadcykla n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les données étant incomplètes, il n'est pas possible de déterminer la nécessité éventuelle d'un ajustement de la dose chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. **Patients âgés :** Aucun ajustement de la dose de Kadcykla n'est nécessaire chez les patients du groupe d'âge ≥ 65 ans. Enfants et adolescents : Aucune étude n'a été menée concernant la sécurité et l'efficacité de Kadcykla chez les enfants et les adolescents (< 18 ans). Prise retardée : Si une dose prévue de Kadcykla est oubliée, celle-ci doit être administrée aussitôt que possible; il ne faut pas attendre le prochain cycle prévu. Le plan de traitement doit être ajusté de manière à respecter un intervalle de trois semaines entre les doses. La perfusion peut être

administrée au débit toléré en dernier par le patient. **CONTRE-INDICATIONS**

: Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **MISES EN**

**GARDE ET PRECAUTIONS:** Chez les patients traités par Kadcyra, la positivité HER2 de la tumeur doit être confirmée soit par la mise en évidence d'une surexpression de la protéine HER2 soit par l'amplification du gène. Au moment de la dernière mise à jour de cette information professionnelle, les données disponibles concernant des patients ayant reçu un traitement par Kadcyra pendant plus de deux ans étaient encore limitées. **Réactions liées**

**à la perfusion** : Le traitement par Kadcyra n'a pas été évalué chez des patients chez qui le trastuzumab a été définitivement arrêté en raison de réactions liées à la perfusion (IRR). L'administration de Kadcyra est déconseillée chez de tels patients. Des réactions liées à la perfusion, caractérisées au moins par un des symptômes tels que bouffées de chaleur avec rougeur du visage (flush), frissons, pyrexie, dyspnée, hypotension, respiration bruyante ou sifflante, bronchospasme et tachycardie, ont été observées au cours des études cliniques réalisées avec Kadcyra. Ces symptômes n'ont généralement pas été intenses. Chez la plupart des patients, ces réactions ont disparu en quelques heures ou en un jour après la fin de la perfusion. Le traitement par Kadcyra doit être interrompu chez les patients présentant une réaction sévère liée à la perfusion. Le traitement par Kadcyra doit être définitivement arrêté en cas de survenue d'une réaction liée à la perfusion potentiellement fatale. **Réactions**

**d'hypersensibilité** : Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de Kadcyra chez des patients chez qui le trastuzumab a été définitivement arrêté en raison de réactions d'hypersensibilité. L'utilisation de Kadcyra est déconseillée chez de tels patients. Des réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactoïdes sévères sont survenues au cours des études cliniques avec administration de Kadcyra. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler toute réaction d'hypersensibilité. Les médicaments pour traiter de telles réactions ainsi qu'un équipement d'urgence approprié doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. Toxicité pulmonaire : Des cas de pneumopathie interstitielle (ILD), y compris de pneumopathie inflammatoire, dont certains ont entraîné une défaillance pulmonaire aiguë ou le décès du patient, ont été rapportés au cours des études cliniques réalisées avec Kadcyra. Les signes et symptômes comprennent une dyspnée, une toux, une fatigue et des infiltrats pulmonaires. Il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement par Kadcyra chez les patients chez qui une pneumopathie

interstitielle ou une pneumopathie inflammatoire a été diagnostiquée, sauf dans le cas d'une pneumonie d'irradiation dans le cadre du traitement adjuvant. Dans ce cas, Kadcylla doit être arrêté définitivement en cas de pneumonie d'irradiation de grade  $\geq 3$ , ou de grade 2 sans réponse au traitement standard. Les patients souffrant d'une dyspnée de repos due à des complications de la maladie tumorale avancée ou présentant des comorbidités et/ou recevant simultanément une radiothérapie pulmonaire courent un risque accru d'événements pulmonaires. Il convient de s'abstenir d'instaurer un traitement par Kadcylla chez les patients atteints d'une pneumopathie interstitielle ou d'une pneumopathie inflammatoire.

**Hépatotoxicité :** Une hépatotoxicité, se manifestant essentiellement par des augmentations passagères asymptomatiques des concentrations sériques des transaminases, a été observée dans le cadre d'essais cliniques. Des troubles hépatobiliaires sévères ont cependant aussi été rapportés, dont une hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie et quelques cas avec une issue fatale suite à des lésions hépatiques médicamenteuses. On contrôlera donc les taux des transaminases et de la bilirubine avant tout traitement et avant chaque dose de Kadcylla. Kadcylla n'a pas été évalué chez les patients atteints d'une hépatite virale active (HBV, HCV), d'une infection par le VIH, d'une maladie systémique sévère non contrôlée (par exemple maladie hépatique ou biliaire sévère non contrôlée), ni chez les patients présentant des transaminases sériques  $> 2,5 \times$  LNS ou un taux de bilirubine totale  $> 1,5 \times$  LNS, un taux d'INR et un temps de thromboplastine partielle activée (aPTT)  $> 1,5 \times$  LNS. Kadcylla doit être définitivement arrêté en cas de survenue simultanée de transaminases sériques  $> 3 \times$  LNS et d'un taux de bilirubine global  $> 2 \times$  LNS. Des cas d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie ont été mis en évidence à l'aide de biopsies hépatiques. L'HNR est une maladie rare du foie, caractérisée par une transformation bénigne étendue du parenchyme hépatique en petits nodules régénératifs. L'HNR peut provoquer une hypertension portale non cirrhotique. Le diagnostic d'HNR ne peut être confirmé que par l'histopathologie. Une HNR doit être envisagée chez tous les patients présentant des symptômes cliniques d'une hypertension portale, mais avec des taux des transaminases normales et sans autres signes de cirrhose. Une HNR sera aussi évoquée chez les patients présentant un CT compatible avec une cirrhose. Une biopsie est indiquée dans ces cas. Le traitement par Kadcylla doit être durablement arrêté si le diagnostic d'HNR est posé.

Dysfonction ventriculaire gauche : Le risque de

développement d'une dysfonction ventriculaire gauche est accru chez les patients traités par Kadcyra. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a diminué jusqu'à <40% sous Kadcyra; une insuffisance cardiaque congestive symptomatique représente donc un risque potentiel. Aucun patient présentant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable dans les 6 mois précédant la randomisation, aucun patient présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique ou de troubles sévères du rythme cardiaque ayant nécessité un traitement, ni aucun patient présentant une FEVG <50% avant le début du traitement n'a participé aux études cliniques réalisées avec Kadcyra. Des tests standards de la fonction cardiaque (échocardiogramme ou ventriculographie radio-isotopique MUGA (Multigated-Acquisition)) doivent donc être réalisés avant le début du traitement ainsi qu'à intervalles réguliers (p. ex. tous les trois mois) pendant le traitement par Kadcyra. Dans une étude d'observation (BO39807) en conditions réelles (un système de dossiers médicaux électroniques en oncologie), des événements accompagnés d'une réduction de la FEVG de > 10% par rapport à la valeur avant le début du traitement et/ou une insuffisance cardiaque congestive ont été constatés chez environ 22% des patients atteints de MBC présentant une FEVG initiale de 40-49%. Dans ces conditions, 1,6% des patients admissibles (32 sur 2187 patients) qui avaient commencé le traitement par Kadcyra présentait une FEVG initiale de 40-49%. La plupart de ces patients présentaient d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. La décision de traiter les patients atteints de MBC présentant une FEVG faible par Kadcyra ne doit être prise qu'après une évaluation minutieuse du rapport-bénéfice/risque, et la fonction cardiaque de ces patients doit être étroitement surveillée. Les directives spéciales sur l'ajustement posologique ou l'arrêt du traitement sont décrites au paragraphe. **Hémorragies** : Des cas d'événements hémorragiques sont survenus avec Kadcyra, notamment des hémorragies du système nerveux central, des voies respiratoires et du tractus gastro-intestinal, dont certains ont eu une issue fatale. Dans certains cas, les patients étaient en outre traités par des anticoagulants ou des antiplaquettaires ou présentaient une **thrombocytopénie**, tandis que dans d'autres cas, il n'existait aucun facteur de risque supplémentaire connu. La prudence est recommandée lors de l'utilisation de ces médicaments et une surveillance plus étroite doit être envisagée si le médecin considère qu'une administration concomitante est nécessaire. Thrombocytopénie : Une thrombocytopénie ou une diminution

du nombre de plaquettes sanguines ont été rapportées chez des patients ayant reçu Kadcyra dans le cadre d'études cliniques. La plupart de ces patients présentaient une thrombocytopénie de grade 1 ou 2 ( $\geq 50'000/\text{mm}^3$ ); la valeur la plus basse a été atteinte au 8e jour et les taux se sont généralement améliorés avant la dose suivante prévue avec retour à un grade 0 ou 1 ( $\geq 75'000/\text{mm}^3$ ). Dans les études cliniques, l'incidence et le degré de sévérité de la thrombocytopénie ont été plus élevés chez les patients d'origine asiatique. De rares cas de thrombocytopénie sévère et persistante (thrombocytopénie de grade  $\geq 3$  avec une durée de plus de 90 jours) ont été rapportés lors de l'utilisation de Kadcyra. Dans la plupart de ces cas, les patients ont reçu simultanément une thrombopoïétine humaine recombinante (rhTPO). Les patients présentant une thrombocytopénie ( $\leq 100'000/\text{mm}^3$ ) et les patients traités par des anticoagulants doivent être étroitement surveillés durant le traitement par Kadcyra. Il est recommandé de contrôler le nombre de plaquettes avant chaque administration de Kadcyra. Kadcyra n'a pas été évalué chez les patients présentant un nombre de plaquettes  $\leq 100'000/\text{mm}^3$  avant le début du traitement. Si la baisse du nombre de plaquettes sanguines est de grade 3 ou plus ( $< 50'000/\text{mm}^3$ ), Kadcyra ne doit pas être administré avant que le taux de plaquettes soit  $\geq 75'000/\text{mm}^3$  (grade 1). Se référer à ce sujet au paragraphe. **Neurotoxicité** : Une neuropathie périphérique, essentiellement de grade 1 et de type sensitive, a été rapportée au cours des études cliniques réalisées avec Kadcyra. Aucun patient présentant une neuropathie périphérique d'un grade  $\geq 3$  (NCI CTCAE) avant le début du traitement n'a participé aux études cliniques réalisées avec Kadcyra. Kadcyra doit être arrêté passagèrement chez les patients présentant une neuropathie périphérique de grade 3 ou 4, jusqu'à la disparition des symptômes ou jusqu'à un retour à un grade  $\leq 2$ . Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes/symptômes d'une neurotoxicité. **Extravasation** : Des réactions survenues secondairement à une extravasation ont été observées au cours des études cliniques réalisées avec Kadcyra. Ces réactions ont généralement été légères et se sont manifestées par un érythème, une sensibilité au toucher, une irritation cutanée, des douleurs ou une tuméfaction au site de perfusion. Ces réactions sont survenues le plus souvent dans les 24 heures après la perfusion. De très rares cas de lésions ou de nécroses épidermiques consécutives à une extravasation ont été observés après la mise sur le marché. Aucun traitement spécifique d'une extravasation de Kadcyra n'est actuellement connu. Le site de perfusion doit être

étroitement surveillé pendant l'administration du produit afin de détecter toute éventuelle infiltration sous-cutanée. Patients âgés : Les données étant insuffisantes, la sécurité et l'efficacité de Kadcyra ne peuvent pas être établies chez les patients âgés de 75 ans et plus. Perturbation de la fertilité : Aucune étude consacrée à la fertilité sous trastuzumab emtansine n'a été entreprise. Toutefois, en se fondant sur les résultats des études de toxicité générale du trastuzumab emtansine menées chez l'animal et sur les effets pharmacologiques attendus du DM1 en tant qu'inhibiteur de microtubule, le trastuzumab emtansine pourrait affecter la fertilité chez l'être humain.

**Immunogénicité** : Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel de réponse immunitaire à Kadcyra. Sodium : Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

**INTERACTIONS** : Effet de kadcyra sur d'autres médicaments : Aucune étude formelle d'interactions entre Kadcyra et d'autres médicaments n'a été réalisée chez l'être humain.

La prudence est recommandée lors de l'administration simultanée de Kadcyra et d'inhibiteurs puissants du CYP3A. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT**:

**Grossesse** : Aucune étude clinique n'a été réalisée avec Kadcyra chez la femme enceinte. Le trastuzumab, un composant de Kadcyra, peut provoquer des lésions ou la mort du fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, des cas d'oligohydramnios, dont certains ont été associés à une hypoplasie pulmonaire fatale du fœtus, sont survenus chez des femmes enceintes ayant reçu du trastuzumab. Les études expérimentales animales ont également révélé une toxicité sur la reproduction. Kadcyra ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. En cas d'administration de Kadcyra pendant la grossesse ou de survenue d'une grossesse pendant le traitement, il faut avertir la patiente de la possibilité d'une atteinte du fœtus.

**Allaitement** : On ignore si Kadcyra passe dans le lait maternel. Comme de nombreux principes actifs passent dans le lait maternel et que Kadcyra peut entraîner des effets indésirables sévères chez les nourrissons allaités, les femmes doivent arrêter l'allaitement avant le début du traitement par Kadcyra et ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Kadcyra. L'allaitement ne peut être commencé que 7 mois après l'arrêt du traitement. **Fertilité** : Il n'existe pas de données disponibles concernant l'influence de Kadcyra sur la fertilité humaine. Des études animales ont montré une toxicité pour les organes reproducteurs mâles et femelles. **Femmes et hommes ayant un potentiel reproductif,**

**contraception** : Les femmes et les partenaires sexuelles des patients masculins en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par Kadcyła et pendant au moins 7 mois après la dernière dose de Kadcyła. Les hommes ayant des partenaires sexuelles en âge de procréer doivent également utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par Kadcyła et pendant au moins 7 mois après la dernière dose de Kadcyła. **EFFET SUR L'APTITUDE A**

**LA CONDUITE ET L'UTILISATION DE MACHINES** : Aucune étude correspondante n'a été effectuée. Kadcyła n'exerce aucun effet, ou un effet négligeable, sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines. L'importance des effets indésirables signalés, comme la fatigue, les céphalées, les vertiges et la vision floue, sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines, n'est pas connue. Les patients présentant des symptômes de réaction liés à la perfusion (bouffées de chaleur avec rougeur du visage [flush], frissons, pyrexie, dyspnée, hypotension artérielle ou rythme cardiaque accéléré [tachycardie]) doivent être encouragés à ne pas s'asseoir au volant d'un véhicule et à ne pas utiliser de machines avant que les symptômes ne se dissipent. **EFFETS INDESIRABLES**: Infections et infestations : infections urinaires. Affections hématologiques et du système lymphatique: thrombocytopénie, anémie, neutropénie, leucopénie. Affections du système immunitaire : hypersensibilité au médicament. Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypokaliémie. Affections psychiatriques : insomnie. Affections du système nerveux : céphalées, neuropathie périphérique, sensation vertigineuse, dysgueusie, troubles de la mémoire. Affections oculaires : sécheresse oculaire, larmolement accru, vision floue, conjonctivite. Affections cardiaques : dysfonction ventriculaire gauche. Affections vasculaires : hémorragie, hypertension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épistaxis, toux, dyspnée, pneumonie. Affections gastro-intestinales : nausées, constipation, vomissements, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, stomatite, dyspepsie, saignement gingival. Affections hépato-biliaires : augmentation des transaminases, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, hyperbilirubinémie, insuffisance hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative, hypertension portale, hépatotoxicité. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: éruption cutanée, prurit, alopecie, affections des ongles, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, urticaire, réactions cutanées sévères. Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleurs de l'appareil

locomoteur, arthralgie, myalgie. Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration : fatigue, pyrexie, asthénie, frissons, oedème périphérique, extravasation au site d'administration. Lésions, intoxications et complications d'interventions : réaction liée à la perfusion, pneumonie d'irradiation. **SURDOSAGE :** Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de trastuzumab emtansine. Le patient doit être étroitement surveillé lors d'un surdosage. Des cas de surdosage lors d'un traitement par le trastuzumab emtansine sont connus, la plupart d'entre eux ayant été associés à une thrombocytopénie. Un décès est survenu chez un patient ayant reçu par erreur 6 mg/kg de trastuzumab emtansine, ce patient est décédé environ trois semaines après le surdosage. Aucune relation n'a pu être établie. **PROPRIETES/EFFETS :** Code ATC: L01FD03. Kadcylla, le trastuzumab emtansine, est un conjugué anticorps-médicament dirigé contre le HER2. Il se compose du trastuzumab, un anticorps humanisé IgG1 anti-HER2, qui est relié par une liaison covalente à l'agent anti-microtubule DM1 (un dérivé de la maytansine) par l'intermédiaire de l'agent de liaison stable thioéther MCC (4-[N-maléimidométhyl]-cyclohexane-1-carboxylate). L'emtansine désigne le complexe MCC-DM1. **INCOMPATIBILITES :** Ne pas utiliser de solution de dextrose (5 %), car celle-ci provoque la formation d'agrégats de la protéine. Kadcylla ne doit pas être mélangé ou dilué avec d'autres médicaments. **CONDITIONS DE CONSERVATION:** A conserver au réfrigérateur (2-8°C). Stabilité de la solution reconstituée : La solution reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables doit être utilisée immédiatement. Au besoin, les flacons dont le contenu est reconstitué peuvent être conservés jusqu'à 24 heures à 2-8°C. Ne pas congeler la solution reconstituée. Stabilité de la solution pour perfusion diluée : La solution de trastuzumab emtansine reconstituée, diluée dans des poches en chlorure de polyvinyle (PVC) ou dans des poches en polyoléfine sans latex et sans PVC contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou une solution injectable de chlorure de sodium à 0,45 %, peut être conservée avant l'administration jusqu'à 24 heures à 2-8°C. En cas de dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, des particules peuvent se former lors du stockage et un filtre de polyéthersulfone intégré de 0,22 µm est donc nécessaire pour l'administration. Ne pas congeler la solution pour perfusion diluée contenant le produit reconstitué. Le produit reconstitué ne contient pas de conservateur et est exclusivement à usage unique. Éliminer tout médicament restant non utilisé. **Manipulation:** Injecter lentement avec une

seringue stérile 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon contenant 100 mg de trastuzumab emtansine, ou 8 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon contenant 160 mg de trastuzumab emtansine. Faire tourner doucement le flacon jusqu'à dissolution complète du contenu. NE PAS SECOUER! Conserver le trastuzumab emtansine reconstitué à 2-8°C; éliminer le trastuzumab emtansine non utilisé après 24 heures. Avant l'administration, inspecter visuellement la solution reconstituée afin de détecter toute particule ou coloration anormale. La solution reconstituée ne doit pas contenir de particules visibles et doit être limpide à légèrement opalescente. La solution reconstituée doit être incolore à brun clair. Ne pas utiliser si la solution reconstituée contient des particules visibles, est trouble ou colorée. Instructions pour la dilution : Prélever du flacon la quantité appropriée de solution et l'ajouter dans une poche de perfusion contenant 250 ml de chlorure de sodium à 0,45 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %. Ne pas utiliser de solution de dextrose (5 %). **CONDITIONS DE DELIVRANCE:** Tableau A/Produit hospitalier. **Date de mise à jour : Juin 2023. Pour une information plus complète, veuillez-vous référer aux mentions légales complètes. Pour toute information complémentaire, veuillez contacter Roche SA. Ivoire 05 – Casablanca Marina– Bvd Sidi Mohamed Ben Abdellah - Casablanca – Tél : 05 22 95 90 00 – Fax : 05 22 95 90 01 – Pour toute notification d'évènements indésirables, veuillez nous contacter à l'adresse email : morocco.drug\_safety@roche.com.**