

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kadcyla 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Kadcyla 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100-mg-Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats zum einmaligen Gebrauch ergibt nach Zubereitung 5 ml Trastuzumab Emtansin 20 mg/ml (siehe Abschnitt 6.6).

160-mg-Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats zum einmaligen Gebrauch ergibt nach Zubereitung 8 ml Trastuzumab Emtansin 20 mg/ml (siehe Abschnitt 6.6).

Trastuzumab Emtansin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das Trastuzumab enthält, einen humanisierten monoklonalen IgG1-Antikörper, der aus einer Suspensionskultur von Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt wird und der über den stabilen Thioether-Linker MCC (4-[N-Maleimidomethyl]cyclohexan-1-carboxylat) kovalent an DM1, einen Mikrotubuli-Hemmer, gebunden ist.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

Weißes bis cremeweißes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kadcyla ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder

- eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder
- ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kadcyla soll nur von einem Arzt verordnet und unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, der/das über Erfahrung in der Behandlung onkologischer Patienten verfügt.

Patienten, die mit Trastuzumab Emtansin behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunhistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ oder einem Verhältnis von $\geq 2,0$

durch *In-situ*-Hybridisierung (ISH), ermittelt mit einem *In-vitro*-Diagnostikum (IVD) Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.

Um Fehler bei der Behandlung mit dem Arzneimittel zu vermeiden, ist es wichtig, dass die Etiketten der Durchstechflaschen überprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet und angewendet werden soll, um Kadcyła (Trastuzumab Emtansin) handelt und nicht um Herceptin (Trastuzumab).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Trastuzumab Emtansin beträgt 3,6 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus). Die Patienten sollten bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt werden.

Die Initialdosis sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden. Die Patienten sollten während der Infusion und für mindestens 90 Minuten nach der ersten Infusion auf Fieber, Schüttelfrost oder andere infusionsbedingte Reaktionen überwacht werden. Die Infusionsstelle sollte während der Infusion engmaschig in Bezug auf eine mögliche Infiltration in das subkutane Gewebe überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn die vorangegangene Infusion gut vertragen wurde, können die anschließenden Dosen von Trastuzumab Emtansin als 30-minütige Infusionen verabreicht werden. Die Patienten sollten während der Infusion und für mindestens 30 Minuten nach der Infusion überwacht werden.

Die Infusionsrate von Trastuzumab Emtansin sollte verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn bei einem Patienten infusionsbedingte Symptome auftreten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Trastuzumab Emtansin sollte bei lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen abgebrochen werden.

Arzneimittel zur Behandlung allergischer/anaphylaktischer Infusionsreaktionen sowie eine Notfallausrüstung sollten zum sofortigen Gebrauch bereitstehen (siehe Abschnitt 4.4).

Verspätete oder versäumte Dosen

Wird eine vorgesehene Dosis versäumt, sollte diese sobald wie möglich verabreicht werden; warten Sie nicht bis zum nächsten geplanten Zyklus. Der Anwendungsplan sollte so angepasst werden, dass zwischen den Dosen ein Abstand von 3 Wochen eingehalten wird. Die nächste Dosis sollte in Übereinstimmung mit den Dosierungsempfehlungen (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung) verabreicht werden.

Dosisänderung

Bei symptomatischen Nebenwirkungen können Maßnahmen wie eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung mit Kadcyła erforderlich sein, gemäß den Richtlinien, die im Text und in den Tabellen 1 bis 5 zur Verfügung stehen.

Ist eine Dosisreduktion erfolgt, sollte die Dosis von Kadcyła nicht wieder erhöht werden.

Tabelle 1: Plan zur Dosisreduktion

Plan zur Dosisreduktion (Initialdosis ist 3,6 mg/kg)	Zu verabreichende Dosis
Erste Dosisreduktion	3 mg/kg
Zweite Dosisreduktion	2,4 mg/kg
Notwendigkeit einer weiteren Dosisreduktion	Behandlung absetzen

Tabelle 2: Richtlinien zur Dosisänderung bei erhöhten Transaminasen (AST/ALT)

Grad 2 ($> 2,5$ bis $\leq 5 \times \text{ULN}$)	Grad 3 (> 5 bis $\leq 20 \times \text{ULN}$)	Grad 4 ($> 20 \times \text{ULN}$)
Keine Dosisanpassung erforderlich.	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis AST/ALT wieder Grad ≤ 2 ($> 2,5$ bis $\leq 5 \times \text{ULN}$) erreicht hat und dann Dosis reduzieren (siehe Tabelle 1).	Trastuzumab Emtansin absetzen.

ALT = Alanintransaminase; AST = Aspartattransaminase; ULN (Upper Limit of Normal) = obere Grenze des Normalwertes.

Tabelle 3: Richtlinien zur Dosisänderung bei Hyperbilirubinämie

Grad 2 ($> 1,5$ bis $\leq 3 \times \text{ULN}$)	Grad 3 (> 3 bis $\leq 10 \times \text{ULN}$)	Grad 4 ($> 10 \times \text{ULN}$)
Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis Gesamtbilirubin wieder Grad ≤ 1 ($> \text{ULN}$ bis $1,5 \times \text{ULN}$) erreicht hat. Keine Dosisanpassung erforderlich.	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis Gesamtbilirubin wieder Grad ≤ 1 ($> \text{ULN}$ bis $1,5 \times \text{ULN}$) erreicht hat und dann Dosis reduzieren (siehe Tabelle 1).	Trastuzumab Emtansin absetzen.

ULN (Upper Limit of Normal) = obere Grenze des Normalwertes.

Tabelle 4: Richtlinien zur Dosisänderung bei Thrombozytopenie

Grad 3 (Thrombozyten: 25.000 bis $< 50.000/\text{mm}^3$)	Grad 4 (Thrombozyten: $< 25.000/\text{mm}^3$)
Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis Thrombozytenzahl wieder Grad ≤ 1 (d.h. Thrombozyten $\geq 75.000/\text{mm}^3$) erreicht hat. Keine Dosisanpassung erforderlich.	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis Thrombozytenzahl wieder Grad ≤ 1 (d.h. Thrombozyten $\geq 75.000/\text{mm}^3$) erreicht hat und dann Dosis reduzieren (siehe Tabelle 1).

Tabelle 5: Dosisänderungen bei linksventrikulärer Dysfunktion

LVEF < 40 %	LVEF > 45 %	LVEF 40 % bis ≤ 45 % und Abnahme um < 10 % Punkte gegenüber dem Ausgangswert	LVEF 40 % bis ≤ 45 % und Abnahme um ≥ 10 % Punkte gegenüber dem Ausgangswert	Symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (KHI)
<p>Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen.</p> <p>LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen. Wenn LVEF < 40 % bestätigt wird, Trastuzumab Emtansin absetzen.</p>	<p>Behandlung mit Trastuzumab Emtansin fortsetzen.</p>	<p>Behandlung mit Trastuzumab Emtansin fortsetzen.</p> <p>LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen.</p>	<p>Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen.</p> <p>LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen. Wenn die LVEF nicht wieder innerhalb von 10 % Punkten Abweichung gegenüber dem Ausgangswert liegt, Trastuzumab Emtansin absetzen.</p>	<p>Trastuzumab Emtansin absetzen.</p>

LVEF= (Left ventricular Ejection Fraction) = Linksventrikuläre Auswurfsfraktion

Periphere Neuropathie

Trastuzumab Emtansin soll bei Patienten mit peripherer Neuropathie von Grad 3 oder 4 vorübergehend unterbrochen werden, bis eine Verbesserung auf Grad ≤ 2 erreicht ist. Bei der Wiederbehandlung kann eine Reduktion der Dosis gemäß Plan zur Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (siehe Tabelle 1).

Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung ist bei Patienten ≥ 65 Jahren erforderlich. Da es begrenzte Daten zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten ≥ 75 Jahren gibt, liegen keine ausreichenden Daten in dieser Subgruppe vor. Aus einer populationspharmakokinetischen Analyse geht hervor, dass das Alter keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab Emtansin hat (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann nicht bestimmt werden, da keine ausreichenden Daten vorliegen. Daher sollten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung engmaschig überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Trastuzumab Emtansin nicht untersucht. Die Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörung soll aufgrund der bekannten Hepatotoxizität von Trastuzumab Emtansin mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht, da es im Anwendungsgebiet metastasierter Brustkrebs (MBC) keinen relevanten Nutzen bei Kindern und Jugendlichen gibt.

Art der Anwendung

Trastuzumab Emtansin muss von medizinischem Fachpersonal zubereitet und verdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Zubereitung und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur besseren Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel muss der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert werden.

Um Fehler bei der Behandlung mit dem Arzneimittel zu vermeiden, ist es wichtig, dass die Etiketten der Durchstechflaschen geprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet und angewendet werden soll, um Kadcyla (Trastuzumab Emtansin) handelt und nicht um Herceptin (Trastuzumab).

Pulmonale Toxizität

In klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin wurde über Fälle interstitieller Lungenerkrankung (interstitial lung disease - ILD) einschließlich Pneumonitis berichtet, die in einigen Fällen zu einem akuten respiratorischen Distress-Syndrom oder zum Tod führten (siehe Abschnitt 4.8). Die Zeichen und Symptome beinhalten Dyspnoe, Husten, Fatigue und Lungeninfiltrate.

Es wird empfohlen, Trastuzumab Emtansin bei Patienten, bei denen die Diagnose ILD oder Pneumonitis gestellt wird, dauerhaft abzusetzen.

Patienten mit Ruhedyspnoe aufgrund von Komplikationen einer fortgeschrittenen malignen Erkrankung und von Begleiterkrankungen können ein erhöhtes Risiko für pulmonale Ereignisse haben.

Hepatotoxizität

Hepatotoxizität, vorwiegend in Form asymptomatischer Erhöhungen der Serumtransaminasenwerte (Transaminitis Grad 1 – 4), wurde in klinischen Studien während der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Transaminasenerhöhungen waren im Allgemeinen vorübergehender Natur, mit maximalen Erhöhungen an Tag 8 nach der Verabreichung und nachfolgender Erholung auf Grad 1 oder weniger vor dem nächsten Zyklus. Eine kumulative Wirkung auf Transaminasen wurde ebenfalls beobachtet (der Anteil an Patienten mit Grad 1 – 2 ALT/AST-Abweichungen steigt bei nachfolgenden Zyklen an).

Bei den meisten Patienten mit erhöhten Transaminasen verbesserten sich die Werte innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis von Trastuzumab Emtansin auf Grad 1 oder auf normale Werte (siehe Abschnitt 4.8).

Bei mit Trastuzumab Emtansin behandelten Patienten wurden schwerwiegende hepatobiliäre Erkrankungen, inklusive nodulärer regenerativer Hyperplasie (nodular regenerative hyperplasia - NRH) der Leber, von denen einige aufgrund arzneimittelinduzierten Leberschadens tödlich verliefen,

beobachtet. Die beobachteten Fälle könnten von Begleiterkrankungen und/oder Wirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel mit hepatotoxischem Potenzial beeinflusst worden sein.

Vor Einleitung einer Behandlung und vor jeder Dosis sollte die Leberfunktion überprüft werden. Patienten mit erhöhten Ausgangs-ALT-Werten (z.B. aufgrund von Lebermetastasen) können für Leberschäden prädisponiert sein und ein höheres Risiko für hepatische Ereignisse der Grade 3 - 5 oder erhöhte Werte bei Leberfunktionstests haben. Dosisreduktionen oder eine Unterbrechung aufgrund von erhöhten Serumtransaminasen und erhöhtem Gesamtbilirubin sind im Abschnitt 4.2 beschrieben.

In Leberbiopsien wurden bei Patienten, die mit Trastuzumab Emtansin behandelt wurden, Fälle nodulärer regenerativer Hyperplasie (NRH) der Leber festgestellt. Eine NRH ist eine seltene Lebererkrankung, die durch eine ausgedehnte gutartige Transformation des Leberparenchyms zu kleinen regenerativen Knötchen charakterisiert ist. NRH kann zu einem nicht zirrhotischen Pfortaderhochdruck führen. Die Diagnose einer NRH lässt sich nur histopathologisch bestätigen. Bei allen Patienten mit klinischen Symptomen eines Pfortaderhochdrucks und/oder zirrroseähnlichen Erscheinungen, die bei einer Computertomographie (CT) der Leber sichtbar werden, aber mit normalen Transaminasenwerten und ohne weitere Manifestationen einer Zirrhose, sollte an eine NRH gedacht werden. Wird eine NRH diagnostiziert, muss die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin dauerhaft abgesetzt werden.

Trastuzumab Emtansin wurde bei Patienten mit Serumtransaminasen $> 2,5 \times \text{ULN}$ oder Gesamtbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ vor Behandlungsbeginn nicht untersucht. Bei Patienten mit Serumtransaminasen $> 3 \times \text{ULN}$ und gleichzeitigen Gesamtbilirubinwerten $> 2 \times \text{ULN}$ sollte die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden. Die Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörung soll mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Linksventrikuläre Dysfunktion

Bei mit Trastuzumab Emtansin behandelten Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion. Da bei mit Trastuzumab Emtansin behandelten Patienten eine linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) $< 40 \%$ beobachtet wurde, stellt eine symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (KHI) ein potenzielles Risiko dar (siehe Abschnitt 4.8). Allgemeine Risikofaktoren für kardiale Ereignisse und solche, die in adjuvanten Brustkrebs-Studien mit Trastuzumab-Behandlung identifiziert wurden, sind fortgeschrittenes Alter (> 50 Jahre), niedrige LVEF-Ausgangswerte ($< 55 \%$), niedrige LVEF-Werte vor oder nach der Anwendung von Paclitaxel in der adjuvanten Phase, vorherige oder gleichzeitige Anwendung von antihypertensiven Arzneimitteln, vorherige Behandlung mit einem Anthrazyklin und ein hoher BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Die Herzfunktion sollte mit Standarduntersuchungen (Ultraschalluntersuchung des Herzens oder Multigated Acquisition [MUGA]-Scan) vor Beginn einer Behandlung, sowie in regelmäßigen Abständen (z.B. alle drei Monate) während der Behandlung, kontrolliert werden. In klinischen Studien hatten die eingeschlossenen Patienten vor Therapiebeginn eine LVEF von $\geq 50 \%$. Patienten mit einer Anamnese von kongestiver Herzinsuffizienz (KHI), schwerwiegender, behandlungsbedürftiger kardialer Arrhythmie, Anamnese von Myokardinfarkt oder instabiler Angina innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung oder mit vorliegender Ruhedyspnoe wegen fortgeschrittener maligner Tumoren, wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Im Falle einer linksventrikulären Dysfunktion soll die Verabreichung verschoben oder die Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Infusionsbedingte Reaktionen

Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin wurde bei Patienten, bei denen Trastuzumab wegen infusionsbedingter Reaktionen (infusion-related reactions – IRR) dauerhaft abgebrochen wurde, nicht untersucht. Eine Behandlung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen. Patienten sollten insbesondere während der ersten Infusion engmaschig auf infusionsbedingte Reaktionen überwacht werden.

In klinischen Studien wurden infusionsbedingte Reaktionen (aufgrund von Zytokin-Freisetzung) berichtet, die durch eines oder mehrere der nachfolgenden Symptome charakterisiert sind: Hitzewallung, Schüttelfrost, Fieber, Dyspnoe, Hypotonie, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Bronchospasmus und Tachykardie. Im Allgemeinen waren diese Symptome nicht schwer (siehe

Abschnitt 4.8). Bei den meisten Patienten klangen diese Reaktionen innerhalb von ein paar Stunden bis zu einem Tag nach Beendigung der Infusion ab. Bei Patienten mit einer schweren IRR sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Anzeichen und Symptome abklingen. Überlegungen in Bezug auf eine erneute Behandlung, sollten auf der Basis der klinischen Bewertung des Schweregrades der Reaktion erfolgen. Bei Auftreten einer lebensbedrohlichen infusionsbedingten Reaktion muss die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin wurde bei Patienten, die Trastuzumab aufgrund einer Überempfindlichkeit dauerhaft abgebrochen haben, nicht untersucht. Eine Behandlung mit Trastuzumab Emtansin wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Die Patienten sollten engmaschig auf das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen/allergischen Reaktionen überwacht werden, die dieselben klinischen Merkmale aufweisen können, wie eine IRR. In klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin wurden schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Arzneimittel zur Behandlung derartiger Reaktionen sowie eine Notfallausrüstung sollten zum sofortigen Gebrauch bereitstehen. Bei Auftreten einer tatsächlichen Überempfindlichkeitsreaktion (bei der die Schwere der Reaktion mit nachfolgenden Infusionen zunimmt), muss die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin dauerhaft abgebrochen werden.

Blutungen

Fälle von Blutungsereignissen, einschließlich Blutungen des Zentralnervensystems sowie der Atemwege und des Gastrointestinaltrakts, wurden unter Behandlung mit Trastuzumab Emtansin berichtet. Einige dieser Blutungsereignisse verliefen tödlich. In einigen der beobachteten Fälle hatten die Patienten eine Thrombozytopenie oder erhielten gleichzeitig eine Therapie mit Antikoagulanzen oder mit Thrombozytenaggregationshemmern; in anderen Fällen lagen keine bekannten zusätzlichen Risikofaktoren vor. Die Anwendung der genannten Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen; bei medizinisch erforderlicher, gleichzeitiger Anwendung, sollte eine zusätzliche Überwachung in Betracht gezogen werden.

Thrombozytopenie

Thrombozytopenie oder verringerte Thrombozytenzahl wurde unter Trastuzumab Emtansin häufig beobachtet und war die häufigste Nebenwirkung, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führte (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien waren Häufigkeit und Schweregrad von Thrombozytopenien bei asiatischen Patienten höher (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, die Thrombozytenzahl vor jeder Anwendung von Trastuzumab Emtansin zu kontrollieren. Patienten mit Thrombozytopenie ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) und Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt werden (z.B. Warfarin, Heparin, niedermolekulare Heparine), sollten während der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit Thrombozytenzahlen $\leq 100.000/\text{mm}^3$ vor Beginn der Behandlung wurde Trastuzumab Emtansin nicht untersucht. Bei einer Thrombozytopenie von Grad 3 oder höher ($< 50.000/\text{mm}^3$) sollte Trastuzumab Emtansin nicht angewandt werden, bis die Thrombozytenzahl wieder auf Grad 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) angestiegen ist (siehe Abschnitt 4.2).

Neurotoxizität

In klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin wurde über periphere Neuropathie berichtet, die meist von Grad 1 und vorwiegend sensorisch war. Patienten, die bei Studienbeginn eine periphere Neuropathie von Grad ≥ 3 hatten, wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin sollte bei Patienten mit einer peripheren Neuropathie von Grad 3 oder 4 unterbrochen werden, bis die Symptome abklingen oder sich auf Grad ≤ 2 verbessern. Die Patienten sollen kontinuierlich klinisch auf Zeichen/Symptome einer Neurotoxizität überwacht werden.

Natriumgehalt in den sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In-vitro-Metabolismusstudien in humanen Lebermikrosomen lassen darauf schließen, dass DM1, ein Bestandteil von Trastuzumab Emtansin, hauptsächlich über CYP3A4 und in geringem Maße über CYP3A5 verstoffwechselt wird. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Hemmer (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol) mit Trastuzumab Emtansin sollte aufgrund des Potenzials eines Anstiegs der DM1-Exposition und der Toxizität vermieden werden. Ziehen Sie ein alternatives Arzneimittel ohne oder mit minimalem Potenzial einer CYP3A4-Hemmung in Erwägung. Wenn eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Hemmer unvermeidbar ist, sollten Sie eine Verzögerung der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin in Betracht ziehen, bis die starken CYP3A4-Hemmer aus dem Blutkreislauf eliminiert sind (ungefähr 3 Eliminations-Halbwertszeiten der Inhibitoren). Wenn ein starker CYP3A4-Hemmer gleichzeitig verabreicht wird und eine Behandlung mit Trastuzumab Emtansin nicht auf später verschoben werden kann, sollten die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie Trastuzumab Emtansin erhalten und in den 7 Monaten nach der letzten Dosis von Trastuzumab Emtansin eine effiziente Kontrazeption durchführen. Auch männliche Patienten oder ihre weiblichen Partner sollten ebenfalls eine effiziente Kontrazeption durchführen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Trastuzumab Emtansin bei Schwangeren vor. Trastuzumab, ein Bestandteil von Trastuzumab Emtansin, kann bei Verabreichung an eine schwangere Frau zur Schädigung oder zum Tod des Fötus führen. Nach der Markteinführung wurde bei Frauen, die mit Trastuzumab behandelt wurden, über Fälle von Oligohydramnie berichtet, von denen manche mit einer tödlich verlaufenden pulmonalen Hypoplasie des Fötus einhergingen. Tierexperimentelle Studien mit Maytansin, einem chemisch eng verwandten Wirkstoff aus derselben Substanzklasse der Maytansinoide wie DM1, lassen vermuten, dass DM1, die mikrotubulihemmende zytotoxische Komponente in Trastuzumab Emtansin, wahrscheinlich teratogen und potenziell embryotoxisch ist (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Trastuzumab Emtansin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen und Frauen sollten, bereits bevor sie schwanger werden, darüber informiert werden, dass die Möglichkeit einer Schädigung des Fötus besteht. Frauen, die schwanger werden, müssen sich umgehend an ihren Arzt wenden. Wenn eine schwangere Frau mit Trastuzumab Emtansin behandelt wird, wird eine engmaschige Überwachung durch ein multidisziplinäres Team empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab Emtansin in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergehen und die Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen besteht, sollte vor Beginn einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin abgestellt werden. Frauen können 7 Monate nach Abschluss der Behandlung mit dem Stillen beginnen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Trastuzumab Emtansin durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trastuzumab Emtansin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der Einfluss berichteter Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und verschwommenes Sehen, auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist nicht bekannt. Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen sollten angewiesen werden, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Trastuzumab Emtansin wurde bei 1.871 Patienten mit Brustkrebs in klinischen Studien untersucht. In dieser Patientenpopulation

- waren die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (> 0,5 % der Patienten) Blutungen, Pyrexie, Dyspnoe, Muskel- und Skelettschmerzen, Thrombozytopenie, Abdominalschmerz und Erbrechen.
- waren die häufigsten Nebenwirkungen von Trastuzumab Emtansin (≥ 25 %) Übelkeit, Fatigue und Kopfschmerzen. Die Mehrzahl der berichteten Nebenwirkungen war vom Schweregrad 1 oder 2.
- waren die häufigsten NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) Nebenwirkungen (> 2 %) Thrombozytopenie, erhöhte Transaminasen, Anämie, Neutropenie, Fatigue, Hypokaliämie, Muskel- und Skelettschmerzen und Blutungen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen bei 1.871 Patienten, die in klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin behandelt wurden, sind in Tabelle 6 dargestellt. Die unten aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklasse (system organ class – SOC) und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe und Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet. Die Nebenwirkungen wurden unter Anwendung der NCI-CTCAE zur Bewertung der Toxizität berichtet.

Tabelle 6: Tabelle der Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Trastuzumab Emtansin behandelt wurden

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie, Anämie	Neutropenie, Leukozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Arzneimittel-überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie		

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie		
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie, Kopfschmerzen	Schwindel, Dysgeusie, Gedächtnisstörungen	
Augenerkrankungen		Trockenes Auge, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion	
Herzerkrankungen		Linksventrikuläre Dysfunktion	
Gefäßerkrankungen	Blutung	Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis, Husten, Dyspnoe		Pneumonitis (ILD)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Abdominalschmerz	Dyspepsie, Zahnfleischbluten	
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatotoxizität, Leberversagen, noduläre regenerative Hyperplasie, Pfortaderhochdruck
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Pruritus, Alopezie, Nagelstörungen, palmar-plantares Erythrodermie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Myalgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue, Fieber, Asthenie, Schüttelfrost	Peripheres Ödem	Extravasation an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Erhöhte Transaminasen	Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Infusionsbedingte Reaktionen	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Transaminasen (AST/ALT)

In klinischen Studien wurden während der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin Erhöhungen der Serumtransaminasen (Grad 1 - 4) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4), die im Allgemeinen vorübergehend waren. Ein kumulativer Effekt von Trastuzumab Emtansin auf die Transaminasen, der im Allgemeinen nach Beendigung der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin wieder abklang, wurde festgestellt. Erhöhte Transaminasen wurden bei 24,2 % der Patienten, die in klinischen Studien behandelt wurden, berichtet. Erhöhte AST- und ALT-Werte von Grad 3 oder 4 wurden bei 4,2 % bzw. 2,7 % der Patienten berichtet und traten meist in den ersten Behandlungszyklen auf (1 - 6). Die hepatischen Ereignisse von Grad ≥ 3 waren im Allgemeinen nicht mit einem schlechten klinischen Ergebnis assoziiert; die nachfolgenden Kontrollwerte zeigten eher eine Verbesserung auf Werte, die den Verbleib des Patienten in der Studie und die weitere Anwendung der Studienmedikation mit derselben oder einer reduzierten Dosis erlaubten. Zwischen der Trastuzumab-Emtansin-Exposition (AUC), der maximalen Serumkonzentration von Trastuzumab Emtansin (C_{max}), der Gesamt-Trastuzumab-Exposition (AUC) oder der C_{max} von DM1 und einem Anstieg der Transaminasen wurde kein Zusammenhang festgestellt. Zu Dosisänderungen bei erhöhten Transaminasen, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Linksventrikuläre Dysfunktion

Eine linksventrikuläre Dysfunktion wurde bei 2,2 % der Patienten, die in klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin behandelt wurden, berichtet. Bei der Mehrzahl dieser Ereignisse handelte es sich um asymptomatische Abnahmen der LVEF von Grad 1 oder 2. Ereignisse von Grad 3 oder 4 wurden bei 0,4 % der Patienten berichtet. Bei Patienten mit $LVEF \leq 45$ % wird ein zusätzliches Monitoring der LVEF empfohlen (siehe Tabelle 5 in Abschnitt 4.2 für spezifische Dosisänderungen).

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen sind durch eines oder mehrere der folgenden Symptome charakterisiert: Hitzewallung, Schüttelfrost, Fieber, Dyspnoe, Hypotonie, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Bronchospasmus und Tachykardie. In klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin wurde bei 4,0 % der behandelten Patienten über infusionsbedingte Reaktionen berichtet, wobei sechs Ereignisse von Grad 3 und keines von Grad 4 berichtet wurden. Die infusionsbedingten Reaktionen klangen innerhalb weniger Stunden bis zu einem Tag nach dem Ende der Infusion ab. In klinischen Studien wurde kein Zusammenhang mit der Dosis festgestellt. Zu Dosisänderungen bei Auftreten infusionsbedingter Reaktionen, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 2,6 % der behandelten Patienten in klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin berichtet, wobei ein Ereignis von Grad 3 und eins von Grad 4 berichtet wurden. Insgesamt war die Mehrzahl der Überempfindlichkeitsreaktionen von leichtem oder mäßigem Schweregrad und klang nach der Behandlung ab. Zu Dosisänderungen bei Überempfindlichkeitsreaktionen, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Blutungen

Die Inzidenz schwerer Blutungsereignisse (Grad ≥ 3) lag bei allen in klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin behandelten Patienten bei 2,2 %. In einigen der beobachteten Fälle hatten die Patienten eine Thrombozytopenie oder erhielten gleichzeitig eine Therapie mit Antikoagulanzen oder mit Thrombozytenaggregationshemmern; in anderen Fällen lagen keine bekannten zusätzlichen Risikofaktoren vor. Fälle von Blutungsereignissen mit tödlichem Verlauf wurden beobachtet.

Thrombozytopenie

Eine Thrombozytopenie oder verminderte Thrombozytenzahl wurde bei 24,9 % der Patienten in klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin berichtet und war die häufigste Nebenwirkung, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führte (2,6 %). Bei der Mehrzahl der Patienten waren die Ereignisse von Grad 1 oder 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), wobei der Nadir an Tag 8 erreicht war und bis zur nächsten vorgesehenen Dosis gewöhnlich eine Besserung auf Grad 0 oder 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) eintrat. In klinischen Studien waren Inzidenz und Schweregrad einer Thrombozytopenie bei asiatischen Patienten höher. Unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit betrug die Inzidenz von Ereignissen von Grad 3

oder 4 ($< 50.000/\text{mm}^3$) bei mit Trastuzumab Emtansin behandelten Patienten 8,7 %. Zu Dosisänderungen bei Thrombozytopenie, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunreaktion auf Trastuzumab Emtansin. Insgesamt wurden 836 Patienten aus sechs klinischen Studien zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf antitherapeutische Antikörper (ATA) gegen Trastuzumab Emtansin getestet. Nach der Anwendung wurden 5,3 % (44/836) der Patienten zu einem oder mehreren Zeitpunkten nach der Anwendung positiv auf Antikörper gegen Trastuzumab Emtansin getestet. Die klinische Signifikanz von Anti-Trastuzumab-Emtansin-Antikörpern ist noch nicht bekannt.

Extravasation

In klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin wurden Reaktionen infolge einer Extravasation beobachtet. Diese Reaktionen waren gewöhnlich leicht oder moderat und beinhalteten Erythem, Druckempfindlichkeit, Hautreizung, Schmerzen oder Schwellung an der Infusionsstelle. Diese Reaktionen wurden in den ersten 24 Stunden nach der Infusion häufiger beobachtet. Bisher ist keine spezifische Behandlung bei einer Extravasation von Trastuzumab Emtansin bekannt.

Laborwertveränderungen

In Tabelle 7 sind die Laborwertveränderungen bei mit Trastuzumab Emtansin behandelten Patienten in der klinischen Studie TDM4370g/BO21977 dargestellt.

Tabelle 7: Laborwertveränderungen bei mit Trastuzumab Emtansin behandelten Patienten in der Studie TDM4370g/BO21977

Parameter	Trastuzumab Emtansin		
	Alle Grade (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)
Leberwerte			
Erhöhtes Bilirubin	21	< 1	0
Erhöhte AST	98	8	< 1
Erhöhte ALT	82	5	< 1
Hämatologische Parameter			
Verminderte Thrombozytenzahl	85	14	3
Verminderter Hämoglobinwert	63	5	1
Verminderte Neutrophilenzahl	41	4	< 1
Kalium			
Verminderter Kaliumspiegel	35	3	< 1

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein Antidot bei einer Überdosierung mit Trastuzumab Emtansin bekannt. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Über Fälle von Überdosierung bei der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin wurde berichtet. Die meisten Fälle gingen mit einer Thrombozytopenie einher und es kam zu einem Todesfall. Bei diesem Todesfall hatte der Patient fälschlicherweise Trastuzumab Emtansin in einer Dosierung von 6 mg/kg erhalten und starb etwa 3 Wochen nach der Überdosis; ein kausaler Zusammenhang mit Trastuzumab Emtansin ist nicht erwiesen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, andere antineoplastische Substanzen, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC14

Wirkmechanismus

Kadcyla, Trastuzumab Emtansin, ist ein gegen HER2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat und enthält Trastuzumab, einen humanisierten Anti-HER2-IgG1-Antikörper, der über die stabile Thioether-Linker MCC (4-[N-Maleimidomethyl]cyclohexan-1-carboxylat) kovalent an den Mikrotubuli-Hemmer DM1 (ein Maytansin-Derivat) gebunden ist. Emtansin bezeichnet den MCC-DM1-Komplex. An jedes Molekül Trastuzumab sind im Durchschnitt 3,5 DM1-Moleküle konjugiert.

Die Konjugation von DM1 an Trastuzumab verleiht dem Zytostatikum eine Selektivität für Tumorzellen mit Überexpression von HER2, wodurch die intrazelluläre Abgabe von DM1 direkt an maligne Zellen verstärkt wird. Nach Bindung an HER2 unterliegt Trastuzumab Emtansin einer rezeptorvermittelten Internalisierung und einem nachfolgenden lysosomalen Abbau, woraus die Freisetzung DM1-haltiger zytotoxischer Katabolite (hauptsächlich Lysin-MCC-DM1) resultiert.

Trastuzumab Emtansin besitzt sowohl den Wirkmechanismus von Trastuzumab als auch den von DM1:

- Trastuzumab Emtansin bindet wie Trastuzumab an die Subdomäne IV in der extrazellulären Domäne von HER2 sowie an Fcγ-Rezeptoren und Komplement C1q. Zudem hemmt Trastuzumab Emtansin wie Trastuzumab die Abtrennung der extrazellulären Domäne von HER2, inhibiert die Signalübertragung über Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3-K) und vermittelt eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity - ADCC) in Brustkrebszellen vom Menschen, die HER2 überexprimieren.
- DM1, die zytotoxische Komponente von Trastuzumab Emtansin, bindet an Tubulin. Durch die Hemmung der Polymerisation von Tubulin führen sowohl DM1 als auch Trastuzumab Emtansin zu einem Verharren der Zellen in der G2/M-Phase des Zellzyklus, was letztlich zum apoptotischen Zelltod führt. Die Ergebnisse von *In-vitro*-Assays zur Bestimmung der Zytotoxizität zeigen, dass DM1 20- bis 200-mal wirksamer als Taxane und Vincaalkaloide ist.
- Die MCC-Brücke soll die systemische Freisetzung von DM1 begrenzen und dessen zielgerichtete Abgabe verstärken. Dies wurde durch Nachweis sehr niedriger Spiegel von freiem DM1 im Plasma belegt.

Klinische Wirksamkeit

TDM4370g/BO21977

Eine randomisierte, multizentrische, internationale, unverblindete klinische Phase-III-Studie wurde bei Patienten mit HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs (LABC – Locally Advanced Breast Cancer) oder metastasiertem Brustkrebs (MBC – Metastatic Breast Cancer) durchgeführt, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben. Eingeschlossen wurden auch Patienten, die zuvor im adjuvanten Setting mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden und die während oder innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der adjuvanten Therapie einen Rückfall erlitten. Nur Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0 – 1 kamen für eine Teilnahme in Frage. Vor der Aufnahme in die Studie musste in Proben von Brustgewebe der HER2-positive Status (definiert anhand eines IHC Punktwertes von 3 + oder einer Genamplifikation durch ISH) zentral bestätigt werden. Die Merkmale der Patienten und Tumoren vor Therapiebeginn waren zwischen den Behandlungsgruppen gut ausgewogen. Patienten mit behandelten Gehirnmetastasen waren für einen Studieneinschluss geeignet, wenn bei ihnen keine Behandlung zur Kontrolle ihrer Symptome erforderlich war. Bei den zu Trastuzumab Emtansin

randomisierten Patienten betrug das mediane Alter 53 Jahre, die meisten Patienten waren weiblich (99,8 %), die Mehrzahl waren Kaukasier (72 %) und 57 % hatten eine Östrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptor-positive Tumorerkrankung. In der Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Trastuzumab Emtansin mit der von Lapatinib plus Capecitabin verglichen. Insgesamt wurden 991 Patienten nach folgendem Schema zu Trastuzumab Emtansin oder Lapatinib plus Capecitabin randomisiert:

- Arm mit Trastuzumab Emtansin: Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg intravenös über 30 - 90 Minuten an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus
- Kontrollarm (Lapatinib plus Capecitabin): Lapatinib 1.250 mg/Tag oral einmal täglich in einem 21-tägigen Zyklus plus Capecitabin 1.000 mg/m² oral zweimal täglich an Tag 1 - 14 eines 21-tägigen Zyklus

Die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte der Studie waren progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival - PFS), untersucht durch ein unabhängiges Review-Komitee (Independent Review Committee - IRC) und Gesamtüberleben (Overall Survival - OS) (siehe Tabelle 8 und Abbildungen 1 und 2).

Die Zeit bis zur Progression der Symptome, definiert als Abnahme des Punktwertes um 5 Punkte auf der Teilskala Trials Outcome Index-Breast (TOI-B) des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life (FACT-B QoL), wurde während der klinischen Studie ebenfalls bestimmt. Eine Änderung des TOI-B-Punktwertes um 5 Punkte gilt als klinisch relevant. Kadcyla verlängerte die von den Patienten berichtete Zeit bis zur Symptomprogression auf 7,1 Monate im Vergleich zu 4,6 Monaten im Kontrollarm (Hazard Ratio 0,796 [0,667; 0,951]; p-Wert 0,0121). Die Daten beruhen auf einer offenen Studie und es können keine sicheren Schlussfolgerungen gezogen werden.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Wirksamkeit aus der Studie TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + Capecitabin n = 496	Trastuzumab Emtansin n = 495
Primäre Endpunkte		
Von einem unabhängigen Kontrollgremium (Independent Review Committee - IRC) beurteiltes progressionsfreies Überleben (PFS)		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	6,4	9,6
Hazard Ratio (stratifiziert*)	0,650	
95 % KI für Hazard Ratio	(0,549; 0,771)	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert*)	< 0,0001	
Gesamtüberleben (OS)**		
Anzahl (%) verstorbener Patienten	182 (36,7 %)	149 (30,1 %)
Mediane Überlebensdauer (Monate)	25,1	30,9
Hazard Ratio (stratifiziert*)	0,682	
95 % KI für Hazard Ratio	(0,548; 0,849)	
p-Wert (Log-Rank-Test*)	0,0006	

	Lapatinib + Capecitabin n = 496	Trastuzumab Emtansin n = 495
Wichtigste sekundäre Endpunkte		
Vom Prüfarzt beurteiltes PFS		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	335 (67,5 %)	287 (58,0 %)
Mediane Dauer von PFS (Monate)	5,8	9,4
Hazard Ratio (95 % KI)	0,658 (0,560; 0,774)	
p-Wert (Log-Rank-Test*)	< 0,0001	
Objektive Ansprechrate (objective response rate – ORR)		
Patienten mit messbarer Erkrankung	389	397
Anzahl Patienten mit objektivem Ansprechen (objective response - OR) (%)	120 (30,8 %)	173 (43,6 %)
Differenz (95 % KI)	12,7 % (6,0; 19,4)	
p-Wert (Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test*)	0,0002	
Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)		
Anzahl Patienten mit OR	120	173
Medianes 95 % KI	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

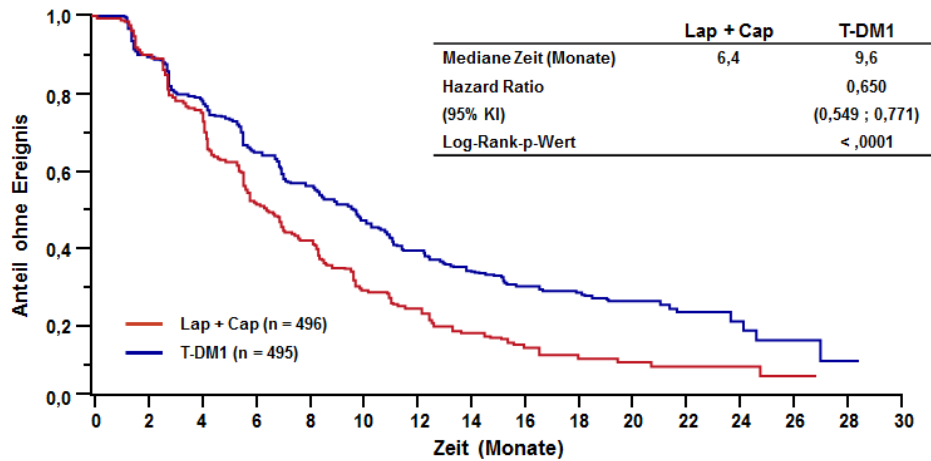
OS (Overall Survival): Gesamtüberleben; PFS (progression free survival): progressionsfreies Überleben; ORR (objective response rate): objektive Ansprechrate; OR (objective response): objektives Ansprechen; IRC (Independent Review Committee): unabhängiges Kontroll Komitee; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

* Stratifiziert nach: geographischer Region (USA, Westeuropa, andere), Anzahl chemotherapeutischer Vorbehandlungen gegen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Tumorerkrankung (0 - 1 vs. > 1) und viszerale bzw. nicht viszerale Erkrankung.

** Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (OS) wurde durchgeführt, nachdem 331 Ereignisse beobachtet wurden. Da die präspezifizierte Wirksamkeitsgrenze zu diesem Zeitpunkt überschritten war, wird diese Analyse als endgültige Analyse betrachtet.

Ein Behandlungserfolg war in der Subgruppe mit Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der adjuvanten Therapie einen Rückfall erlitten und keine vorangegangene systemische Krebstherapie im metastasierten Setting erhalten hatten, ersichtlich (n = 118); Hazard Ratios für PFS und OS lagen bei 0,51 (95 % KI: 0,30; 0,85) bzw. 0,61 (95 % KI: 0,32; 1,16). Das mediane PFS und OS für die mit Trastuzumab Emtansin behandelte Gruppe lag bei 10,8 Monaten bzw. bei nicht erreicht, verglichen mit 5,7 Monaten bzw. 27,9 Monaten in der Lapatinib plus Capecitabin-Gruppe.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das vom IRC beurteilte progressionsfreie Überleben



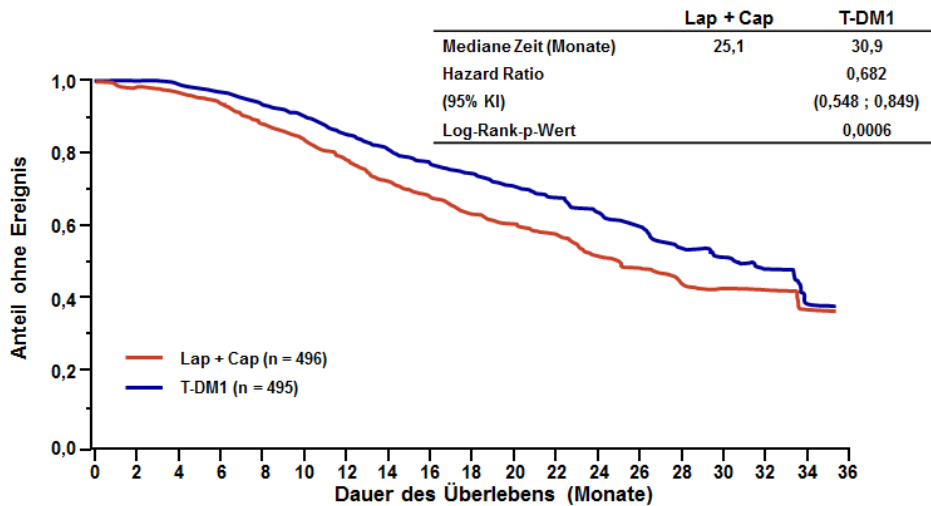
Anzahl Risikopatienten

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 Emtansin; Lap: Lapatinib; Cap: Capecitabin

Hazard Ratio basierend auf einem stratifizierten Cox-Modell bestimmt; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens



Anzahl Risikopatienten:

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

T-DM1: Trastuzumab Emtansin; Lap: Lapatinib; Cap: Capecitabin

Hazard Ratio basierend auf einem stratifizierten Cox-Modell bestimmt; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt.

In der Studie TDM4370g/BO21977 wurde bei der Mehrzahl der zuvor spezifizierten ausgewerteten Subgruppen durchgängig ein Nutzen der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin festgestellt. Dies stützt die Robustheit des Gesamtergebnisses. In der Subgruppe der Patienten mit hormonrezeptor-negativer Erkrankung (n = 426) lagen die Hazard Ratios für PFS und OS bei 0,56 (95 % KI: 0,44; 0,72) bzw. 0,75 (95 % KI: 0,54; 1,03). In der Subgruppe der Patienten mit hormonrezeptor-positiver Erkrankung (n = 545) lagen die Hazard Ratios für PFS und OS bei 0,72 (95 % KI: 0,58; 0,91) bzw. 0,62 (95 % KI: 0,46; 0,85).

In der Subgruppe der Patienten mit nicht messbarer Erkrankung (n = 205) lagen die Hazard Ratios für PFS und OS basierend auf IRC-Bewertungen bei 0,91 (95 % KI: 0,59; 1,42) bzw. 0,96 (95 % KI: 0,54; 1,68). Bei Patienten \geq 65 Jahre (n = 138 über beide Behandlungsarme verteilt) lagen die Hazard Ratios für PFS und OS bei 1,06 (95 % KI: 0,68; 1,66) bzw. 1,05 (95 % KI: 0,58; 1,91). Bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren (n = 113) lagen die Hazard Ratios für PFS und OS basierend auf IRC-Bewertungen bei 0,88 (95 % KI: 0,53; 1,45) bzw. 0,74 (95 % KI: 0,37; 1,47). Für Patienten im Alter

von 75 Jahren oder älter lagen die Hazard Ratios für PFS und OS basierend auf IRC-Bewertungen bei 3,51 (95 % KI: 1,22; 10,13) bzw. 3,45 (95 % KI: 0,94; 12,65). Die Subgruppe der Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter zeigte keinen Nutzen bezüglich PFS oder OS, aber war zu klein (n = 25), um definitive Schlussfolgerungen zu ziehen.

In der beschreibenden Nachbeobachtungsanalyse zum Gesamtüberleben lag die Hazard Ratio bei 0,75 (95 % KI: 0,64; 0,88). Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens betrug im Trastuzumab Emtansin Arm 29,9 Monate verglichen mit 25,9 Monaten im Lapatinib plus Capecitabin Arm. Zum Zeitpunkt der beschreibenden Nachbeobachtungsanalyse zum Gesamtüberleben hatten insgesamt 27,4 % der Patienten aus dem Lapatinib plus Capecitabin Arm in den Trastuzumab Emtansin Arm gewechselt. In einer Sensitivitätsanalyse, in der Patienten zum Zeitpunkt ihres Wechsels zensiert wurden, lag die Hazard Ratio bei 0,69 (95 % KI: 0,59; 0,82). Die Ergebnisse dieser beschreibenden Nachbeobachtungsanalyse entsprechen denen der konfirmatorischen Analyse zum Gesamtüberleben.

TDM4450g

In dieser randomisierten, multizentrischen offenen Phase-II-Studie wurde die Wirkung von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab plus Docetaxel bei Patienten mit HER2-positivem MBC untersucht, die keine vorangegangene Chemotherapie zur Behandlung einer metastasierten Erkrankung erhalten hatten. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg intravenös alle 3 Wochen (n = 67) oder Trastuzumab als Initialdosis von 8 mg/kg intravenös, gefolgt von 6 mg/kg intravenös alle 3 Wochen plus Docetaxel 75 mg/m² - 100 mg/m² intravenös alle 3 Wochen (n = 70).

Der primäre Endpunkt war das vom Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS). Im Arm mit Trastuzumab plus Docetaxel betrug das mediane PFS 9,2 Monate und im Arm mit Trastuzumab Emtansin 14,2 Monate (Hazard Ratio 0,59; p = 0,035). Die mediane Beobachtungszeit lag in beiden Armen bei etwa 14 Monaten. Die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate - ORR) betrug 58,0 % mit Trastuzumab plus Docetaxel und 64,2 % mit Trastuzumab Emtansin. Die mediane Ansprechdauer wurde mit Trastuzumab Emtansin nicht erreicht, während sie im Kontrollarm 9,5 Monate betrug.

TDM4374g

In dieser einarmigen offenen Phase-II-Studie wurde die Wirkung von Trastuzumab Emtansin bei Patienten mit HER2-positivem unheilbarem LABC oder MBC untersucht. Alle Patienten hatten eine vorangegangene gegen HER2 gerichtete Behandlung (Trastuzumab und Lapatinib) und eine Chemotherapie (Anthrazyklin, Taxan und Capecitabin) im neoadjuvanten, adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten. Die mediane Zahl der Krebsmedikamente, die die Patienten in einer dieser Phasen erhalten hatten, betrug 8,5 (Bandbreite 5 - 19) und in der metastasierten Phase lag sie bei 7,0 (Bandbreite 3 - 17). Dabei wurden alle zur Behandlung von Brustkrebs vorgesehenen Arzneimittel berücksichtigt.

Die Patienten (n = 110) erhielten alle 3 Wochen 3,6 mg/kg Trastuzumab Emtansin intravenös bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Die wichtigsten Wirksamkeitsparameter waren ORR, basierend auf einer unabhängigen radiologischen Beurteilung, sowie die Dauer des objektiven Ansprechens. Die ORR betrug 32,7 % (95 % KI: 24,1; 42,1) n = 36 Patienten mit Ansprechen, sowohl nach der Beurteilung des IRC als auch der des Prüfarztes. Die mediane Ansprechdauer durch das IRC wurde nicht erreicht (95 % KI, 4,6 Monate bis nicht abschätzbar).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trastuzumab Emtansin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Trastuzumab Emtansin wird intravenös verabreicht. Es wurden keine Studien mit anderen Arten der Anwendung durchgeführt.

Verteilung

Bei den Patienten in Studie TDM4370g/BO21977, die alle 3 Wochen 3,6 mg/kg Trastuzumab Emtansin intravenös erhielten, betrug die maximale Serumkonzentration (C_{max}) von Trastuzumab Emtansin 83,4 (\pm 16,5) μ g/ml. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse nach intravenöser Anwendung betrug das zentrale Verteilungsvolumen von Trastuzumab Emtansin 3,13 l und entsprach in etwa dem Plasmavolumen.

Biotransformation (Trastuzumab Emtansin und DM1)

Es wird angenommen, dass Trastuzumab Emtansin einer Dekonjugation und einem Katabolismus durch proteolytischen Abbau in Zelllysosomen unterliegt.

In-vitro-Studien zum Metabolismus in humanen Lebermikrosomen lassen darauf schließen, dass DM1, ein „Small Molecule“-Bestandteil von Trastuzumab Emtansin, hauptsächlich über CYP3A4 und in geringerem Maße über CYP3A5 verstoffwechselt wird. DM1 hat *in vitro* keine bedeutenden CYP450-Enzyme inhibiert. Im menschlichen Plasma waren die Trastuzumab-Emtansin-Katabolite MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 und DM1 nur in niedrigen Konzentrationen festzustellen. *In vitro* erwies sich DM1 als Substrat des P-Glycoproteins (P-gp).

Elimination

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse (PK) betrug die Clearance von Trastuzumab Emtansin nach intravenöser Anwendung von Trastuzumab Emtansin bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs 0,68 l/Tag und die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) etwa 4 Tage. Nach wiederholter Anwendung als intravenöse Infusion alle 3 Wochen wurde keine Akkumulation von Trastuzumab Emtansin festgestellt.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden Körpergewicht, Albumin, Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen nach RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), Abtrennung der extrazellulären Domäne von HER2 (ECD –extracellular domain), Ausgangskonzentrationen von Trastuzumab und Aspartataminotransferase (AST) als statistisch signifikante Kovariaten für die pharmakokinetischen Parameter von Trastuzumab Emtansin identifiziert. Die Größenordnung des Effekts dieser Kovariaten auf die Exposition mit Trastuzumab Emtansin lässt jedoch darauf schließen, dass diese Kovariaten wahrscheinlich keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Exposition gegenüber Trastuzumab Emtansin haben. Zusätzlich zeigten explorative Analysen, dass der Einfluss von Kovariaten (z.B. Nierenfunktion, Ethnie und Alter) auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab und DM1 begrenzt und klinisch nicht relevant war. In präklinischen Studien wurden die Katabolite von Trastuzumab Emtansin, einschließlich DM1, Lys-MCC-DM1 und MCC-DM1, hauptsächlich biliär ausgeschieden, während die Ausscheidung im Urin minimal war.

Linearität/Nicht-Linearität

Trastuzumab Emtansin zeigte bei intravenöser Anwendung alle 3 Wochen bei allen Dosierungen von 2,4 mg/kg bis 4,8 mg/kg eine lineare Pharmakokinetik. Bei den Patienten, die Dosen unter oder gleich 1,2 mg/kg erhalten hatten, verlief die Clearance schneller.

Ältere Patienten

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab Emtansin hat. Bezüglich der Pharmakokinetik von Trastuzumab Emtansin wurde kein Unterschied zwischen Patienten < 65 Jahren (n = 577), Patienten im Alter von 65 - 75 Jahren (n = 78) und Patienten > 75 Jahren (n = 16) festgestellt.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde keine formale Pharmakokinetik(PK)-Studie durchgeführt. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Kreatinin-clearance die Pharmakokinetik von Trastuzumab Emtansin nicht beeinflusst. Die Pharmakokinetik von Trastuzumab Emtansin war bei Patienten mit leichter (Kreatinin-clearance CL_{cr} 60 ml/min bis 89 ml/min, n = 254) oder mäßiger (CL_{cr} 30 ml/min bis 59 ml/min, n = 53) Nierenfunktionsstörung ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min, n = 361). Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{cr} 15 ml/min bis 29 ml/min) liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor (n = 1), daher können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Die Leber ist ein primäres Organ für die Elimination von DM1 und DM1-enthaltenden Kataboliten. Die Pharmakokinetik von Trastuzumab Emtansin und DM1-enthaltenden Kataboliten wurde nach Gabe von 3,6 mg/kg Trastuzumab Emtansin bei Patienten mit metastasiertem HER2+ Brustkrebs mit normaler Leberfunktion (n = 10), mit leichter (Child-Pugh A; n = 10) und mäßiger (Child-Pugh B; n = 8) Leberfunktionsstörung untersucht.

- Die Plasmakonzentrationen von DM1 und DM1-enthaltenden Kataboliten (Lys-MCC-DM1 und MCC-DM1) waren niedrig und bei Patienten mit und ohne Leberfunktionsstörung vergleichbar.
- Die systemischen Expositionen (AUC) von Trastuzumab Emtansin lagen im Zyklus 1 bei Patienten mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung ca. 38 % bzw. 67 % unter denen von Patienten mit normaler Leberfunktion. Die Expositionen von Trastuzumab Emtansin (AUC) im Zyklus 3 lagen nach wiederholter Gabe bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung innerhalb des Bereichs, der bei Patienten mit normaler Leberfunktion beobachtet wurde.

Trastuzumab Emtansin wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht untersucht.

Weitere besondere Patientengruppen

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die ethnische Zugehörigkeit offenbar keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab Emtansin hat. Da die meisten der in klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin behandelten Patienten Frauen waren, wurde der Einfluss des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab Emtansin nicht formal bestimmt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologie und/oder Pharmakologie bei Tieren

Eine Verabreichung von Trastuzumab Emtansin in einer Dosierung von bis zu 20 mg/kg bzw. 10 mg/kg, was bei beiden Tierarten 2.040 Mikrogramm DM1/m² gleichkommt und ungefähr der klinischen Dosis von Trastuzumab Emtansin bei Patienten entspricht, wurde von Ratten und Affen gut vertragen. In den GLP (good laboratory practice)-Toxizitätsstudien wurden partiell oder vollständig reversible, dosisabhängige Toxizitäten in beiden Tiermodellen identifiziert, mit Ausnahme von irreversibler, peripherer, axonaler Toxizität (nur bei Affen in Dosen von ≥ 10 mg/kg beobachtet) und Toxizität in Bezug auf die Fortpflanzungsorgane (nur bei Ratten in Dosen von 60 mg/kg beobachtet). Die wesentlichen Toxizitäten betrafen bei Ratten und Affen jeweils die Leber (Leberenzym erhöhungen) bei ≥ 20 mg/kg bzw. ≥ 10 mg/kg, das Knochenmark (verringerte Thrombozyten- und Leukozytenzahl)/hämatologisch bei ≥ 20 mg/kg bzw. ≥ 10 mg/kg und die lymphatischen Organe bei ≥ 20 mg/kg bzw. ≥ 3 mg/kg.

Mutagenität

In einem *In-vivo*-Mikronukleus-Test an Knochenmark von Ratten waren Einzeldosen von DM1 aneugen und klastogen bei Expositionen, die mit mittleren maximalen DM1-Konzentrationen vergleichbar waren, die bei Menschen gemessen wurden, denen Trastuzumab Emtansin verabreicht wurde. DM1 war in einem *In-vitro*-Test zur bakteriellen reversen Mutation (Ames) nicht mutagen.

Beeinträchtigung der Fertilität und Teratogenität

Mit Trastuzumab Emtansin wurden keine speziellen Fertilitätsstudien durchgeführt. Auf der Grundlage der Ergebnisse allgemeiner Studien zur Toxizität sind jedoch Nebenwirkungen in Bezug auf die Fertilität zu erwarten.

Mit Trastuzumab Emtansin wurden keine speziellen Studien zur embryonalen/fötalen Entwicklung bei Tieren durchgeführt. Im klinischen Setting wurde eine Entwicklungstoxizität von Trastuzumab festgestellt, obwohl diese im präklinischen Studienprogramm nicht vorhergesagt wurde. Zudem wurde in präklinischen Studien eine Entwicklungstoxizität von Maytansin nachgewiesen, was darauf schließen lässt, dass DM1, der mikrotubuli-hemmende zytotoxische Maytansinoid-Bestandteil in Trastuzumab Emtansin, ähnlich teratogen und potenziell embryotoxisch ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bernsteinsäure
Natriumhydroxid
Sucrose
Polysorbat 20

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Glucose-Lösung (5 %) darf nicht zur Zubereitung oder Verdünnung verwendet werden, da dies eine Aggregation des Proteins hervorruft.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Dauer der Haltbarkeit der zubereiteten Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der zubereiteten Lösung wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, können die Durchstechflaschen mit zubereiteter Lösung bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden, sofern die Zubereitung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt wurde. Nach diesem Zeitraum muss die Lösung verworfen werden.

Dauer der Haltbarkeit der verdünnten Lösung

Die mit Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Natriumchloridinfusionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) zubereitete, in Infusionsbeuteln verdünnte Lösung von Kadcyla ist bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C stabil, sofern sie unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen zubereitet wurde. Bei Aufbewahrung nach Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung können Partikel beobachtet werden (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kadcyla ist in 15 ml (100 mg) oder 20 ml (160 mg) Durchstechflaschen Glasart I, verschlossen mit einem grauen Butylgummistopfen, der mit Fluorharzlaminat beschichtet ist und mit einem Aluminiumsiegel mit einem weißen oder violetten Flip-off-Deckel aus Kunststoff versehen ist, erhältlich.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verwenden Sie eine geeignete aseptische Technik. Verwenden Sie geeignete Verfahren zur Zubereitung von Chemotherapeutika.

Die zubereitete Lösung von Kadcyla sollte in Polyvinylchlorid- (PVC) oder latexfreien PVC-freien Polyolefin-Infusionsbeuteln verdünnt werden.

Die Anwendung eines 0,20- oder 0,22-Mikron-In-line-Filters aus Polyethersulfon (PES) ist für die Infusion erforderlich, wenn das Infusionslösungskonzentrat mit Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt wird.

Um Fehler bei der Behandlung mit dem Arzneimittel zu vermeiden, ist es wichtig, dass die Etiketten der Durchstechflaschen geprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet werden soll, um Kadcyla (Trastuzumab Emtansin) handelt und nicht um Herceptin (Trastuzumab).

Anweisungen zur Zubereitung

- 100-mg-Durchstechflasche Trastuzumab Emtansin: Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze langsam 5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche.
- 160-mg-Durchstechflasche Trastuzumab Emtansin: Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze langsam 8 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis der Inhalt vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln.

Die zubereitete Lösung muss vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Die zubereitete Lösung muss frei von sichtbaren Partikeln und klar bis leicht opaleszent sein. Die Farbe der zubereiteten Lösung soll farblos bis hellbraun sein. Nicht verwenden, wenn die zubereitete Lösung sichtbare Partikel enthält oder eine Trübung oder Verfärbung aufweist.

Anweisungen zur Verdünnung

Bestimmen Sie das erforderliche Volumen der zubereiteten Lösung auf der Basis einer Dosis von 3,6 mg Trastuzumab Emtansin/kg Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.2):

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Zu verabreichende Gesamtdosis (Körpergewicht [kg] x Dosis [mg/kg])}{20 \text{ (mg/ml, Konzentration der zubereiteten Lösung)}}$$

Ziehen Sie die richtige Menge der Lösung aus der Durchstechflasche auf und geben Sie diese in einen Infusionsbeutel mit 250 ml Natriumchloridinfusionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) oder Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9 %). Glukoselösung (5 %) darf nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 6.2). Natriumchloridinfusionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) kann ohne einen 0,20- oder 0,22-Mikron-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) verwendet werden. Wenn Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verwendet wird, muss ein 0,20- oder 0,22-Mikron-In-line-Filter verwendet werden. Nach Zubereitung der Infusionslösung sollte diese sofort verabreicht werden. Die Infusionslösung während der Aufbewahrung nicht einfrieren oder schütteln.

Beseitigung

Das zubereitete Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Verwerfen Sie nicht verwendetes Arzneimittel.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/885/001
EU/1/13/885/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Lonza Ltd.
Lonzastraße
CH-3930 Visp
Schweiz

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Whylen
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor der Markteinführung den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien sowie einen Kommunikationsplan mit der jeweiligen national zuständigen Behörde in jedem Mitgliedsstaat genehmigen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss gleichzeitig mit dem Inverkehrbringen von Kadcyla sicherstellen, dass alle Ärzte, die Kadcyla und/oder Herceptin verschreiben, abgeben oder verabreichen dürfen, die Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal (health care professionals - HCP) erhalten. Dieses Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal muss die folgenden Dokumente beinhalten:

- Kadcyla Fachinformation
- Information für das medizinische Fachpersonal

Die Broschüre für das medizinische Fachpersonal muss folgende Kerninformationen enthalten:

1. Bei Kadcyla und Herceptin handelt es sich um zwei sehr unterschiedliche Produkte mit verschiedenen Wirkstoffen, die niemals gegeneinander ausgetauscht werden dürfen. Kadcyla ist KEIN Generikum von Herceptin und besitzt andere Eigenschaften, Indikationen und Dosierungen.
2. Kadcyla ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat und enthält den humanisierten Anti-HER2-IgG1-Antikörper Trastuzumab und das Mikrotubuli-hemmende Maytansin-Derivat DM1.
3. Kadcyla darf nicht durch Herceptin ersetzt oder mit Herceptin kombiniert werden.
4. Kadcyla darf nicht in Kombination mit Chemotherapie verabreicht werden.
5. Kadcyla darf nicht in höheren Dosen als 3,6 mg/kg einmal alle 3 Wochen verabreicht werden.
6. Für den Fall, dass eine elektronische Verschreibung erfolgt, ist es wichtig zu überprüfen, dass das verschriebene Arzneimittel Trastuzumab Emtansin und nicht Trastuzumab ist.
7. Bei der Verschreibung, der Zubereitung der Infusionslösung und der Verabreichung des Arzneimittels an den Patienten müssen immer beide Namen, die Phantasiebezeichnung Kadcyla und der vollständige INN (Trastuzumab Emtansin) verwendet und bestätigt werden. Es muss überprüft werden, dass der INN Trastuzumab Emtansin ist.
8. Um Behandlungsfehler zu vermeiden ist es essentiell, die Fachinformation und den Umkarton sowie die Etiketten auf den Durchstechflaschen zu überprüfen, um sich zu vergewissern, dass es sich bei dem zubereiteten und verabreichten Arzneimittel um Kadcyla und nicht um Herceptin handelt.
9. Beschreibung der Hauptunterschiede zwischen Kadcyla und Herceptin in Bezug auf Indikation, Dosierung, Anwendung und Verpackung.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kadcyla 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Trastuzumab Emtansin

2. WIRKSTOFF(E)

100-mg-Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats zum einmaligen Gebrauch ergibt nach Zubereitung 5 ml Trastuzumab Emtansin 20 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Sucrose, Polysorbat 20

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
1 Durchstechflasche enthält 100 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Zubereitung und Verdünnung
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C)

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/885/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE, ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Kadcyla 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Trastuzumab Emtansin
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Zubereitung und Verdünnung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN VERPACKUNG

KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kadcyla 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Trastuzumab Emtansin

2. WIRKSTOFF(E)

160-mg-Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats zum einmaligen Gebrauch ergibt nach Zubereitung 8 ml Trastuzumab Emtansin 20 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Sucrose, Polysorbat 20

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
1 Durchstechflasche enthält 160 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Zubereitung und Verdünnung
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C)

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/885/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE, ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Kadcyla 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Trastuzumab Emtansin
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Zubereitung und Verdünnung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

160 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Kadcyla 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats Kadcyla 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats Trastuzumab Emtansin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kadcyla und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten?
3. Wie ist Kadcyla anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kadcyla aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Kadcyla und wofür wird es angewendet?

Was ist Kadcyla?

Kadcyla enthält den Wirkstoff Trastuzumab Emtansin, der aus zwei Teilen besteht, die miteinander verbunden sind:

- Trastuzumab – ein monoklonaler Antikörper, der gezielt an ein Antigen (ein Zielprotein), den sogenannten epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) bindet. HER2 kommt in großer Anzahl auf der Oberfläche bestimmter Krebszellen vor und stimuliert deren Wachstum. Wenn Trastuzumab an HER2 bindet, kann es das Wachstum der Krebszellen blockieren und zum Absterben der Krebszellen führen.
- DM1 – eine Substanz gegen Krebs, die aktiv wird, sobald Kadcyla in die Krebszelle eingedrungen ist.

Wofür wird Kadcyla angewendet?

Kadcyla wird bei Erwachsenen angewendet, um Brustkrebs zu behandeln,

- wenn auf den Krebszellen viele HER2-Proteine vorhanden sind – Ihr Arzt wird Ihre Krebszellen daraufhin untersuchen.
- wenn Sie bereits das Arzneimittel Trastuzumab und einen Wirkstoff namens Taxan erhalten haben.
- wenn sich der Krebs auf Bereiche in der Nähe der Brust oder auf andere Bereiche Ihres Körpers ausgedehnt hat.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyła beachten?

Kadcyła darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Trastuzumab Emtansin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Kadcyła sollte bei Ihnen nicht angewendet werden, wenn der oben genannte Punkt auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Kadcyła erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Kadcyła erhalten,

- wenn bei Ihnen bei der Anwendung von Trastuzumab schon einmal eine schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion aufgetreten ist, mit Symptomen wie Gesichtsrötung, Schüttelfrost, Fieber, Atemnot, Atembeschwerden, beschleunigtem Herzschlag und niedrigem Blutdruck.
- wenn Sie mit Arzneimitteln zur Blutverdünnung behandelt werden (z.B. Warfarin, Heparin).
- wenn Sie in der Vergangenheit Leberprobleme hatten. Ihr Arzt wird Ihr Blut vor und regelmäßig während der Behandlung untersuchen, um die Leberfunktion zu prüfen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Kadcyła erhalten.

Achten Sie auf Nebenwirkungen

Kadcyła kann einige bestehende Erkrankungen verschlimmern oder Nebenwirkungen verursachen. Siehe Abschnitt 4. für weitere Einzelheiten zu Nebenwirkungen, auf die Sie achten sollten.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie während der Anwendung von Kadcyła eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Atemprobleme:** Kadcyła kann zu schwerwiegenden Atemproblemen wie Atemnot (entweder in Ruhe oder bei jeglicher körperlichen Aktivität) und Husten führen. Dies können Anzeichen für eine Entzündung Ihrer Lungen sein, die schwerwiegend und sogar tödlich sein kann. Wenn Sie eine Lungenerkrankung entwickeln, kann Ihr Arzt die Behandlung mit diesem Arzneimittel beenden.
- **Leberprobleme:** Kadcyła kann zu einer Entzündung oder Schädigung der Leberzellen führen, wodurch die Leber nicht mehr normal funktionieren kann. Entzündete oder geschädigte Leberzellen können zum Übertritt größerer Mengen bestimmter chemischer Substanzen (Leberenzyme) ins Blut führen als normal, was dazu führt, dass bei Blutuntersuchungen erhöhte Leberenzymwerte auftreten. In den meisten Fällen treten bei Ihnen keine Symptome auf. Symptome könnten eine gelbliche Verfärbung Ihrer Haut und der weißen Augenhaut (Gelbsucht) sein. Ihr Arzt wird Ihr Blut vor und regelmäßig während der Behandlung auf Leberprobleme untersuchen.

Eine weitere seltene Anomalie, die in der Leber auftreten kann, ist ein Leiden, das als noduläre regenerative Hyperplasie (NRH) bezeichnet wird. Diese Anomalie führt zu einer Veränderung der Struktur der Leber und kann die Funktion der Leber verändern. Dies kann im Laufe der Zeit zu Symptomen wie Völlegefühl oder Schwellung im Bauch aufgrund einer Flüssigkeitsansammlung oder Blutung aus anormalen Blutgefäßen in der Speiseröhre oder im Enddarm führen.

- **Herzprobleme:** Kadcyła kann den Herzmuskel schwächen. Wenn der Herzmuskel schwach ist, können Patienten Symptome wie Atemnot in Ruhe oder beim Schlafen im Liegen, Schmerzen im Brustkorb, geschwollene Beine oder Arme sowie ein Gefühl von beschleunigtem oder unregelmäßigem Herzschlag entwickeln. Ihr Arzt wird Ihre Herzfunktion vor der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung untersuchen. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines der oben genannten Symptome bei sich bemerken.

- **Infusionsbedingte Reaktionen oder allergische Reaktionen:** Kadcyła kann am ersten Tag der Behandlung während der Infusion oder danach zu Gesichtsrötung, Schüttelfrost, Fieber, Atembeschwerden, niedrigem Blutdruck, beschleunigtem Herzschlag, plötzlicher Schwellung Ihres Gesichts, Ihrer Zunge oder zu Schluckbeschwerden führen. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden überprüfen, ob bei Ihnen oben genannte Nebenwirkungen auftreten. Wenn bei Ihnen eine Reaktion auftritt, werden Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal die Infusion verlangsamen oder abbrechen und Ihnen eventuell etwas zur Behandlung der Nebenwirkungen geben. Die Infusion kann nach Verbesserung der Symptome fortgesetzt werden.
- **Blutungsprobleme:** Kadcyła kann die Anzahl der Blutplättchen verringern, die an der Blutgerinnung beteiligt sind. Es könnte bei Ihnen zu unerwarteten blauen Flecken oder einer Blutung (wie Nasenbluten, Zahnfleischbluten) kommen. Ihr Arzt wird Ihr Blut regelmäßig auf eine Verringerung der Anzahl der Blutplättchen untersuchen. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie unerwartete blaue Flecken oder eine Blutung bei sich bemerken.
- **Neurologische Probleme:** Kadcyła kann die Nerven schädigen. Sie können Kribbeln, Schmerzen, Taubheitsgefühl, Juckreiz, Ameisenlaufen, Stechen in Händen und Füßen wahrnehmen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome neurologischer Probleme überwachen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bei sich bemerken.

Kinder und Jugendliche

Kadcyła wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen, da keine Informationen darüber vorliegen, wie gut es in dieser Altersgruppe wirkt.

Anwendung von Kadcyła zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie:

- Arzneimittel zur Blutverdünnung einnehmen, wie z. B. Warfarin oder Arzneimittel, welche die Blutgerinnungsfähigkeit reduzieren, wie z. B. Aspirin.
- die Arzneimittel Ketoconazol, Itraconazol oder Voriconazol zur Behandlung von Pilzinfektionen einnehmen.
- die Antibiotika Clarithromycin oder Telithromycin zur Behandlung von Infektionen einnehmen.
- die Arzneimittel Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir oder Saquinavir zur Behandlung von HIV einnehmen.
- das Arzneimittel Nefazodon zur Behandlung einer Depression einnehmen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Kadcyła erhalten.

Schwangerschaft

Kadcyła wird nicht empfohlen, wenn Sie schwanger sind, da dieses Arzneimittel das ungeborene Baby schädigen kann.

- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, sagen Sie das vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihrem Arzt.
- Wenden Sie eine wirksame Verhütungsmethode an, um zu vermeiden, dass Sie während der Behandlung mit Kadcyła schwanger werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Verhütungsmethode.

- Wenden Sie diese Verhütungsmethode auch noch während 7 Monaten nach der letzten Dosis Kadcyła an. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Ihre Verhütungsmethode nicht mehr anwenden.
- Männliche Patienten oder deren Partnerinnen sollten ebenfalls eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.
- Wenn Sie während der Behandlung mit Kadcyła schwanger werden, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Stillzeit

Sie sollten während der Behandlung mit Kadcyła nicht stillen. Sie sollten auch während der 7 Monate nach Ihrer letzten Infusion von Kadcyła nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile von Kadcyła in die Muttermilch übergehen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird nicht erwartet, dass Kadcyła die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Wenn Sie Gesichtsrötung, Schüttelfrost, Fieber, Atembeschwerden, niedrigen Blutdruck oder beschleunigten Herzschlag (eine infusionsbedingte Reaktion), verschwommenes Sehen, Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Schwindel feststellen, dürfen Sie so lange nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Reaktionen abgeklungen sind.

Wichtige Informationen über einen der sonstigen Bestandteile von Kadcyła

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu ‚natriumfrei‘.

3. Wie ist Kadcyła anzuwenden?

Kadcyła wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal im Krankenhaus verabreicht:

- Es wird Ihnen als Tropfinfusion in eine Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.
- Sie erhalten alle 3 Wochen eine Infusion.

Wie viel wird Ihnen verabreicht?

- Sie werden pro Kilogramm Ihres Körpergewichts 3,6 mg Kadcyła erhalten. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie berechnen.
- Die erste Infusion werden Sie über eine Dauer von 90 Minuten erhalten. Während der ersten Infusion und für mindestens 90 Minuten danach werden Sie von einem Arzt oder vom medizinischen Fachpersonal überwacht, falls Nebenwirkungen auftreten sollten.
- Wenn Sie die erste Infusion gut vertragen haben, kann Ihnen die folgende Infusion bei Ihrem nächsten Termin über eine Dauer von 30 Minuten verabreicht werden. Während der Infusion und für mindestens 30 Minuten danach werden Sie von einem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal überwacht, falls Nebenwirkungen auftreten sollten.
- Wie viele Infusionen Sie insgesamt erhalten, hängt davon ab, wie Sie auf die Behandlung ansprechen.
- Wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, Ihre Behandlung mit einer niedrigeren Dosis fortzusetzen, die nächste Dosis zu verschieben oder die Behandlung zu beenden.

Wenn Sie die Anwendung von Kadcyła vergessen haben

Wenn Sie einen Behandlungstermin mit Kadcyła vergessen oder verpasst haben, vereinbaren Sie so schnell wie möglich einen neuen Termin. Warten Sie nicht bis zum nächsten geplanten Termin ab.

Wenn Sie die Anwendung von Kadcyła abbrechen

Brechen Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal umgehend, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kadcyła kann eine Entzündung oder Schädigung der Leberzellen hervorrufen, was zu erhöhten Leberenzymen führt, die bei Blutuntersuchungen festgestellt werden. In den meisten Fällen sind die Leberenzymwerte während der Behandlung mit Kadcyła aber nur leicht und vorübergehend erhöht, rufen keine Beschwerden hervor und beeinträchtigen Ihre Leberfunktion nicht.
- Unerwartete blaue Flecken und Blutungen (wie Nasenbluten).
- Kribbeln, Schmerzen, Taubheitsgefühl, Juckreiz, Ameisenlaufen, Stechen in Händen und Füßen. Diese Symptome können auf eine Schädigung der Nerven hinweisen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Gesichtsrötung, Schüttelfrost, Fieber, Atembeschwerden, niedriger Blutdruck oder ein beschleunigter Herzschlag während oder bis zu 24 Stunden nach der Infusion – dies sind sogenannte infusionsbedingte Reaktionen.
- Herzprobleme können auftreten. Bei den meisten Patienten treten keine Symptome direkt am Herz auf, sondern Symptome wie Husten, Atemnot bei Ruhe oder beim Schlafen im Liegen, Brustschmerzen und geschwollene Knöchel oder Arme und ein Gefühl von beschleunigtem oder unregelmäßigem Herzschlag können beobachtet werden.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Eine Lungenentzündung kann zu Atemproblemen, wie Atemnot (entweder in Ruhe oder bei jeglicher körperlichen Aktivität), Husten oder Hustenanfällen mit trockenem Husten führen. Dies können Anzeichen für eine Entzündung Ihres Lungengewebes sein.
- Ihre Haut und die weiße Augenhaut werden gelb (Gelbsucht) – dies können Zeichen eines schweren Leberschadens sein.
- Allergische Reaktionen können auftreten. Bei den meisten Patienten treten leichte Symptome wie Juckreiz oder Enge in der Brust auf. In schwereren Fällen können Schwellungen Ihres Gesichts oder Ihrer Zunge, und Schluck- oder Atembeschwerden auftreten.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal umgehend, wenn Sie eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken.

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Sehr häufig:

- Abnahme der roten Blutkörperchen (bei einer Blutuntersuchung erkennbar)
- Übelkeit (Erbrechen)
- Durchfall
- Mundtrockenheit
- Harnwegsinfektion
- Verstopfung

- Bauchschmerzen
- Husten
- Atemnot
- Entzündung im Mund
- Schüttelfrost oder grippeartige Symptome
- Abnahme der Kaliumspiegel (bei einer Blutuntersuchung erkennbar)
- Schlafstörungen
- Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Hautausschlag
- Müdigkeit
- Schwäche

Häufig:

- Abnahme der weißen Blutkörperchen (bei einer Blutuntersuchung erkennbar)
- Trockene Augen, tränende Augen oder verschwommenes Sehen
- Gerötete Augen oder Infektion
- Verdauungsstörung
- Schwellung von Beinen und/oder Armen
- Zahnfleischbluten
- Blutdruckanstieg
- Schwindelgefühl
- Geschmacksstörungen
- Juckreiz
- Gedächtnisstörungen
- Haarausfall
- Hautreaktionen an Händen und Füßen (Erythrodyssäthesie-Syndrom der Handflächen und Fußsohlen [Hand-Fuß-Syndrom])
- Nagelstörungen

Gelegentlich:

- Eine weitere durch Kadcylla verursachte Veränderung kann eine als noduläre regenerative Hyperplasie der Leber bezeichnete Erkrankung sein. Diese Anomalie führt zu einer Veränderung der Struktur der Leber. Bei den Patienten treten in der Leber eine Vielzahl von Knoten auf, die die Funktion der Leber verändern können. Dies kann im Laufe der Zeit zu Symptomen wie Völlegefühl oder Schwellung im Bauch aufgrund einer Flüssigkeitsansammlung oder Blutung aus anormalen Blutgefäßen in der Speiseröhre oder im Enddarm führen.
- Wenn die Infusionslösung von Kadcylla in das Gewebe um die Infusionsstelle herum austritt, kann es zu Druckempfindlichkeit oder Rötung Ihrer Haut oder Schwellungen an der Infusionsstelle kommen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, nachdem Ihre Behandlung mit Kadcylla beendet wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal und informieren sie darüber, dass Sie mit Kadcylla behandelt worden sind.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kadcyła aufzubewahren?

Kadcyła wird von medizinischem Fachpersonal im Krankenhaus aufbewahrt.

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf dem Etikett nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.
- Nach Zubereitung einer Infusionslösung ist Kadcyła bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C stabil. Danach ist die Lösung zu verwerfen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kadcyła enthält

- Der Wirkstoff ist: Trastuzumab Emtansin.
- Jede 100-mg-Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung mit Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ergibt nach Zubereitung 5 ml Trastuzumab Emtansin in einer Konzentration von 20 mg/ml.
- Jede 160-mg-Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung mit Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ergibt nach Zubereitung 8 ml Trastuzumab Emtansin in einer Konzentration von 20 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Bernsteinsäure, Natriumhydroxid (siehe Abschnitt 2. unter „Wichtige Informationen über einen der sonstigen Bestandteile von Kadcyła“), Sucrose und Polysorbat 20.

Wie Kadcyła aussieht und Inhalt der Packung

- Kadcyła ist ein weißes bis cremeweißes lyophilisiertes Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Es ist erhältlich in Durchstechflaschen aus Glas.
- Kadcyła ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}>

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Um Fehler bei der Behandlung mit dem Arzneimittel zu vermeiden, ist es wichtig, dass die Etiketten der Durchstechflaschen geprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet werden soll, um Kadcyła (Trastuzumab Emtansin) handelt und nicht um Herceptin (Trastuzumab).

Kadcyła muss von medizinischem Fachpersonal zubereitet und verdünnt und als intravenöse Infusion angewendet werden. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel immer in der verschlossenen Originalverpackung im Kühlschrank bei einer Temperatur von 2 °C - 8 °C auf. Eine Durchstechflasche Kadcyła, die mit Wasser für Injektionszwecke zubereitet wurde (nicht zur Verfügung gestellt) ist nach der Zubereitung bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C stabil und darf nicht eingefroren werden.

Verwenden Sie eine geeignete aseptische Technik. Verwenden Sie geeignete Verfahren zur Zubereitung von Chemotherapeutika.

Die zubereitete Lösung von Kadcyła sollte in Polyvinylchlorid- (PVC) oder latexfreien PVC-freien Polyolefin-Infusionsbeuteln verdünnt werden.

Die Anwendung eines 0,20- oder 0,22-Mikron-In-line-Filters aus Polyethersulfon (PES) ist für die Infusion erforderlich, wenn das Infusionslösungskonzentrat mit Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9%) verdünnt wird.

Anweisungen zur Zubereitung

- **Kadcyła 100 mg:** Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze langsam 5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die 100-mg-Durchstechflasche mit Trastuzumab Emtansin.
- **Kadcyła 160 mg:** Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze langsam 8 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die 160-mg-Durchstechflasche mit Trastuzumab Emtansin.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis der Inhalt vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln.

Die zubereitete Lösung muss vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Die zubereitete Lösung muss frei von sichtbaren Partikeln und klar bis leicht opaleszent sein. Die Farbe der zubereiteten Lösung soll farblos bis hellbraun sein. Nicht verwenden, wenn die zubereitete Lösung sichtbare Partikel enthält oder eine Trübung oder Verfärbung aufweist.

Nicht verwendetes Arzneimittel verwerfen. Das zubereitete Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Anweisungen zur Verdünnung

Bestimmen Sie das erforderliche Volumen der zubereiteten Lösung auf der Basis einer Dosis von 3,6 mg Trastuzumab Emtansin/kg Körpergewicht:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Zu verabreichende Gesamtdosis}}{20 \text{ (mg/ml, Konzentration der zubereiteten Lösung)}} = (\text{Körpergewicht [kg]} \times \text{Dosis [mg/kg]})$$

Ziehen Sie die richtige Menge der Lösung aus der Durchstechflasche auf und geben Sie sie in einen Infusionsbeutel mit 250 ml Natriumchloridinfusionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) oder Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9 %). Glukoselösung (5 %) darf nicht verwendet werden. Natriumchloridinfusionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) kann ohne einen 0,20- oder 0,22-Mikron-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) verwendet werden. Wenn Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verwendet wird, wird ein 0,20- oder 0,22-Mikron-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) benötigt. Nach der Zubereitung der Infusionslösung sollte diese sofort verabreicht werden. Die Infusionslösung während der Aufbewahrung nicht einfrieren oder schütteln. Sie kann bis zu 24 Stunden

bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden, sofern die Verdünnung unter aseptischen Bedingungen durchgeführt wurde.