

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kadcyla 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Kadcyla 160 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

100 mg hetteglass til engangsbruk inneholder pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som gir 5 ml av 20 mg/ml trastuzumab emtansin etter tilberedning (se pkt. 6.6).

160 mg hetteglass til engangsbruk inneholder pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som gir 8 ml av 20 mg/ml trastuzumab emtansin etter tilberedning (se pkt. 6.6).

Trastuzumab emtansin er et antistoff-legemiddelkonjugat som inneholder trastuzumab, et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff produsert av mammalske (kinesisk hamster ovarie) celler i suspensjonskultur, kovalent bundet til DM1, en mikrotubulihemmer, gjennom en stabil tioeterbinding (MCC, 4-[N-maleimidometyl] sykloheksan-1-karboksylat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til nesten hvitt (off-white) frysetørket pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kadcyla, som monoterapi, er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft som tidligere har fått behandling med trastuzumab og et taxan, alene eller i kombinasjon. Pasienter bør enten ha:

- mottatt tidligere behandling for lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller
- utviklet tilbakefall av sykdommen under eller innen seks måneder etter adjuvant behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kadcyla bør kun forskrives av en lege og administreres under overvåking av helsepersonell som har erfaring med behandling av kreftpasienter.

Pasienter som behandles med trastuzumab emtansin bør ha HER2-positiv tumorstatus, definert med en score på 3 + ved immunhistokjemi (IHC) eller en ratio på $\geq 2,0$ ved *in situ* hybridisering (ISH) vurdert av et CE-merket *in vitro* diagnostisk (IVD) medisinsk utstyr. Dersom et CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal HER2-statusen vurderes av en alternativ validert test.

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å kontrollere etiketten på hetteglasset, for å sikre at legemidlet som tilberedes og administreres er Kadcyla (trastuzumab emtansin) og ikke Herceptin (trastuzumab).

Dosering

Den anbefalte dosen av trastuzumab emtansin er 3,6 mg/kg kroppsvikt administrert som en intravenøs infusjon hver 3. uke (21-dagers syklus). Pasienter bør behandles inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Startdosen bør administreres som en intravenøs infusjon over 90 minutter. Pasienter bør observeres under infusjonen og i minst 90 minutter etter første infusjon for feber, frysninger eller andre infusjonsrelaterte reaksjoner. Infusjonsstedet bør overvåkes nøye for mulig subkutan infiltrasjon under administrering (se pkt. 4.8).

Hvis den første infusjonen tolereres godt, kan påfølgendedoser av trastuzumab emtansin gis som en infusjon over 30 minutter. Pasienter bør observeres under infusjon og i minst 30 minutter etter infusjon.

Infusjonshastigheten for trastuzumab emtansin bør senkes eller avbrytes dersom pasienten utvikler infusjonsrelaterte symptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Trastuzumab emtansin bør avbrytes ved tilfeller av livstruende infusjonsreaksjoner.

Legemidler for behandling av allergi/anafylaktisk infusjonsreaksjoner, samt nødutstyr, bør være tilgjengelig for umiddelbar bruk (se pkt. 4.4).

Forsinket eller glemt dose

Dersom planlagt dose er uteblitt, bør den gis så fort som mulig. Ikke vent til neste planlagte dose. Tidsskjemaet for administrering bør justeres for å opprettholde et 3-ukers intervall mellom dosene. Den påfølgende dosen bør gis i henhold til doseanbefalingene (se pkt. 4.2, Dosering).

Dosejustering

Symptomatiske bivirkninger kan håndteres ved midlertidig avbrudd, dosereduksjon eller seponering av Kadcyla behandling, som gitt ved retningslinjer i tekst og tabeller 1 til 5.

Dosering av Kadcyla bør ikke trappes opp igjen etter utført dosereduksjon.

Tabell 1 Dosereduksjonsskjema

Dosereduksjonsskjema (Startdosen er 3,6 mg/kg)	Dose som skal administreres
Første dosereduksjon	3 mg/kg
Andre dosereduksjon	2,4 mg/kg
Ytterligere dosereduksjon nødvendig	Seponer behandling

Tabell 2 Retningslinjer for dosejustering ved økte transaminaser (ASAT/ALAT)

Grad 2 (> 2,5 til ≤ 5 × ULN)	Grad 3 (> 5 til ≤ 20 × ULN)	Grad 4 (> 20 × ULN)
Ingen dosejustering er nødvendig.	Trastuzumab emtansin skal ikke gis før ASAT/ALAT gjenopprettes til Grad ≤ 2 (> 2,5 til < 5 x ULN), og deretter reduseres dosen (se tabell 1).	Seponer behandling med trastuzumab emtansin.

ALAT = alanin-aminotransferase; ASAT = aspartat-aminotransferase; ULN = øvre normalgrense.

Tabell 3 Retningslinjer for dosejustering ved hyperbilirubinemia

Grad 2 (> 1,5 til $\leq 3 \times$ ULN)	Grad 3 (> 3 til $\leq 10 \times$ ULN)	Grad 4 (> $10 \times$ ULN)
Trastuzumab emtansin skal ikke gis før total bilirubin gjenopprettes til Grad ≤ 1 ($> \text{ULN}$ til $1,5 \times \text{ULN}$). Ingen dosejustering er nødvendig.	Trastuzumab emtansin skal ikke gis før total bilirubin gjenopprettes til Grad ≤ 1 ($> \text{ULN}$ til $1,5 \times \text{ULN}$), og deretter reduseres dosen (se tabell 1).	Seponer behandling med trastuzumab emtansin.

ULN = øvre normalgrense.

Tabell 4 Retningslinjer for dosejustering ved trombocytopeni

Grad 3 (Antall blodplater: 25 000 til $< 50\,000/\text{mm}^3$)	Grad 4 (Antall blodplater: $< 25\,000/\text{mm}^3$)
Trastuzumab emtansin skal ikke gis før antall blodplater gjenopprettes til \leq Grad 1 (dvs. antall blodplater $\geq 75\,000/\text{mm}^3$). Ingen dosejustering er anbefalt.	Trastuzumab emtansin skal ikke gis før antall blodplater gjenopprettes til \leq Grad 1 (dvs. antall blodplater $\geq 75\,000/\text{mm}^3$), og deretter reduseres dosen (se tabell 1).

Tabell 5 Dosejustering ved venstre ventrikkel dysfunksjon

LVEF $< 40\%$	LVEF $> 45\%$	LVEF 40 % til $\leq 45\%$ og reduksjon på $< 10\%$ poeng fra utgangspunktet	LVEF 40 % til $\leq 45\%$ og reduksjon på $\geq 10\%$ poeng fra utgangspunktet	Symptomatisk CHF
Trastuzumab emtansin skal ikke gis. Gjenta LVEF måling innen 3 uker. Dersom LVEF $< 40\%$ er bekreftet, avbryt behandlingen med trastuzumab emtansin.	Fortsett behandlingen med trastuzumab emtansin.	Fortsett behandlingen med trastuzumab emtansin. Gjenta LVEF måling innen 3 uker.	Trastuzumab emtansin skal ikke gis. Gjenta LVEF måling innen 3 uker. Dersom LVEF ikke er gjenopprettet til innenfor 10 % poeng fra utgangspunktet, bør behandling med trastuzumab emtansin avbrytes.	Seponer behandling med trastuzumab emtansin.

LVEF = Venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon.

Perifer nevropati

Behandling med trastuzumab emtansin bør midlertidig avbrytes hos pasienter med perifer nevropati grad 3 eller 4 inntil gjenoppsettelse til \leq grad 2. Ved gjenoppstart av behandling bør dosereduksjon vurderes i henhold til dosereduksjonsskjema (se tabell 1).

Eldre pasienter

Dosejustering hos eldre pasienter ≥ 65 år er ikke nødvendig. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for å fastslå sikkerhet og effekt hos eldre pasienter ≥ 75 år på grunn av begrenset mengde data hos denne undergruppen. Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at alder ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til trastuzumab emtansin (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Justering av startdosen hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon er ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Det potensielle behovet for dosejustering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan ikke fastslås da det ikke foreligger tilstrekkelige data. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør derfor overvåkes nøye.

Nedsatt leverfunksjon

Justering av startdosen hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon er ikke nødvendig. Trastuzumab emtansin ble ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal behandles med forsiktighet på grunn av kjent levertoksisitet observert med trastuzumab emtansin (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått, da det ikke er relevant å bruke Kadcyła i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen metastatisk brystkreft (MBC).

Administrasjonsmåte

Trastuzumab emtansin må rekonstitueres og fortynnes av helsepersonell og administreres som en intravenøs infusjon. Må ikke gis som en intravenøs støtdose eller bolus.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å bedre sporbarheten til biologiske legemidler skal produktnavnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet dokumenteres tydelig i pasientjournalen.

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å kontrollere etiketten på hetteglasset, for å sikre at legemidlet som tilberedes og administreres er Kadcyła (trastuzumab emtansin) og ikke Herceptin (trastuzumab).

Lungetoksisitet

Tilfeller av interstitiell lungesykdom (ILD), inkludert pneumonitt, hvor noen fører til akutt lungesviktsyndrom eller har et fatalt utfall, er rapportert i kliniske studier med trastuzumab emtansin (se pkt. 4.8). Tegn og symptomer inkluderer dyspné, hoste, utmattelse og lungeinfiltrater.

Det er anbefalt at behandling med trastuzumab emtansin seponeres permanent hos pasienter som diagnostiseres med ILD eller pneumonitt.

Pasienter med dyspné ved hvile på grunn av komplikasjoner ved avansert kreft og samtidige sykdommer, kan ha økt risiko for lungekomplikasjoner.

Levertoksisitet

Levertoksisitet, hovedsakelig i form av asymptomatisk økning i konsentrasjonen av serumtransaminaser (grad 1-4 transaminitis), har vært observert under behandling med trastuzumab

emtansin i kliniske studer (se pkt. 4.8). Forhøyede transaminaser var vanligvis forbigående med en topp ved dag 8 etter administrering av behandling og med påfølgende bedring til grad 1 eller mindre før neste syklus. En kumulativ effekt på transaminaser har også blitt observert (andelen av pasienter med grad 1-2 ASAT/ALAT abnormalitet øker ved påfølgende sykluser).

Pasienter med forhøyede transaminaser viste forbedring til grad 1 eller normalen innen 30 dager etter siste dose med trastuzumab emtansin i de fleste tilfellene (se pkt. 4.8).

Alvorlig sykdom i lever og galleveier, inkludert nodulær regenerativ hyperplasi (NRH) i leveren og noen med dødelig utfall på grunn av legemiddelindusert leverskade observert hos pasienter behandlet med trastuzumab emtansin. Observerte tilfeller kan ha vært forvekslet med samtidige sykdommer og/eller samtidig behandling med kjente levertoksiske legemidler.

Leverfunksjonen bør monitoreres før oppstart av behandling og hver dose. Pasienter med forhøyet ALAT ved utgangspunktet (f.eks. på grunn av levermetastaser) kan være predisponert for leverskade med en økt risiko for hendelser i lever grad 3-5 eller økning i leverfunksjonstest. Dosereduksjon eller seponering ved forhøyede serumtransaminaser og total bilirubin er spesifisert i pkt. 4.2.

Tilfeller av nodulær regenerativ hyperplasi (NRH) i leveren har vært identifisert fra leverbiopsier hos pasienter behandlet med trastuzumab emtansin. NRH er en sjelden leversykdom karakterisert med utstrakt benign transformasjon av leverparenkym til små regenerative knuter. NRH kan føre til en ikke-cirrhotisk portal hypertensjon. Diagnostisering av NRH kan kun bekreftes ved histopatologi. NRH bør vurderes hos alle pasienter med kliniske symptomer på portal hypertensjon og/eller cirrhose-lignende mønster sett på datamografibilder (CT-scan) av leveren, men som har normale transaminaser og ingen andre manifestasjoner av cirrhose. Ved diagnostisering av NRH, må behandling med trastuzumab emtansin seponeres permanent.

Trastuzumab emtansin har ikke vært studert hos pasienter med serumtransaminaser $> 2,5 \times \text{ULN}$ eller total bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ før oppstart av behandling. Hos pasienter med serumtransaminaser $> 3 \times \text{ULN}$ og samtidig total bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$, bør behandling seponeres permanent. Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal behandles med forsiktighet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Venstre ventrikkel dysfunksjon

Pasienter som behandles med trastuzumab emtansin har en økt risiko for å utvikle venstre ventrikkel dysfunksjon. Venstre ventrikkels ejectivesjonsfraksjon (LVEF) $< 40\%$ har vært observert hos pasienter behandlet med trastuzumab emtansin, og derfor er symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF) en potensiell risiko (se pkt. 4.8). Generelle risikofaktorer for hjerteproblemer og de som er identifisert i adjuvante brystkreftstudier med trastuzumab behandling, inkluderer økende alder (> 50 år), lave LVEF-verdier ($< 55\%$) ved utgangspunktet, lave LVEF nivåer før eller etter bruk av paklitaxel ved adjuvant behandling, tidligere eller samtidig bruk av blodtrykkssenkende legemidler, tidligere behandling med antracykliner og høy BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Standardtesting av hjertefunksjonen (ekkokardiogram eller MUGA-scan) bør utføres før oppstart og med jevne mellomrom (f.eks. hver tredje måned) i løpet av behandlingen. I kliniske studier hadde pasientene en LVEF $\geq 50\%$ ved utgangspunktet. Pasienter med tidligere kongestiv hjertesvikt (CHF), alvorlig hjertearytmi som krever behandling, tidligere hjerteinfarkt eller ustabil angina innen de siste 6 måneder før randomisering, eller nåværende dyspné ved hvile på grunn av avansert kreft ble ekskludert fra kliniske studier. I tilfeller av venstre ventrikkel dysfunksjon, bør dosen utsettes eller behandling seponeres etter behov (se pkt. 4.2).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Behandling med trastuzumab emtansin er ikke studert hos pasienter som har seponert trastuzumab permanent på grunn av infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR). Behandling er ikke anbefalt for disse pasientene. Pasienter bør observeres nøye for infusjonsrelaterte reaksjoner, særlig under den første infusjonen.

Infusjonsrelaterte reaksjoner (som følge av frigjøring av cytokiner), karakterisert av en eller flere av følgende symptomer er rapportert: rødme, frysninger, feber, dyspné, hypertensjon, hvesende pust, bronkospasmer og takykardi. Generelt var disse symptomene ikke alvorlige (se pkt. 4.8). Disse reaksjonene gikk over etter noen timer til dagen etter at infusjonen ble avsluttet hos de fleste pasientene. Behandling bør avbrytes hos pasienter med en alvorlig IRR inntil tegn og symptomer er borte. Vurdering av gjenoppstart av behandling bør være basert på klinisk vurdering av alvorlighetsgraden av reaksjonen. Behandlingen må seponeres permanent ved livstruende tilfeller av infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.2).

Hypersensitivitetsreaksjoner

Behandling med trastuzumab emtansin er ikke studert hos pasienter som har seponert trastuzumab permanent på grunn av hypersensitivitet. Behandling med trastuzumab emtansin er ikke anbefalt hos disse pasientene.

Pasienter bør observeres nøye for hypersensitivitets-/allergiske reaksjoner, som kan ha de samme kliniske symptomer som IRR. Alvorlig anafylaktiske reaksjoner har vært observert i kliniske studier med trastuzumab emtansin. Legemidler for behandling av slike symptomer, samt nødutstyr, bør være tilgjengelig for umiddelbar bruk. I tilfelle en hypersensitivitetsreaksjon (hvor alvorligheten av symptomene øker med påfølgende infusjon), bør behandling med trastuzumab emtansin seponeres permanent.

Blødninger

Tilfeller av blødninger, inkludert blødning i sentralnervesystemet, respiratorisk og gastrointestinalblødning, har blitt rapportert med trastuzumab emtansin. Noen av disse blødningene har resultert i død. I noen av de observerte tilfellene hadde pasientene trombocytopeni, eller fikk i tillegg antikoagulasjonsbehandling eller behandling med platehemmere; i andre tilfeller var det ingen kjente tilleggsrisikofaktorer. Vær forsiktig med bruk av disse legemidlene og vurder ytterligere overvåking når samtidig behandling er medisinsk nødvendig.

Trombocytopeni

Trombocytopeni, eller redusert antall blodplater, er vanligvis rapportert med trastuzumab emtansin og er den vanligste bivirkningen som førte til seponering av behandling (se pkt. 4.8). I kliniske studier var forekomsten og alvorlighet av trombocytopeni høyere hos asiatiske pasienter (se pkt. 4.8).

Det er anbefalt at antall blodplater monitoreres før hver dose av trastuzumab emtansin. Pasienter med trombocytopeni ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) og pasienter på antikoagulasjonsbehandling (f.eks. warfarin, heparin, hepariner med lav molekylærvekt), bør monitoreres nøye under behandling med trastuzumab emtansin. Trastuzumab emtansin har ikke blitt undersøkt hos pasienter med antall blodplater $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ før oppstart av behandling. Dersom antall blodplater er redusert til grad 3 eller høyere ($< 50\,000/\text{mm}^3$), bør trastuzumab emtansin ikke gis inntil antall blodplater gjenopprettes til grad 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) (se pkt. 4.2).

Nevrotoksisitet

Perifer nevropati, hovedsakelig grad 1 og overveiende sensorisk, er rapportert i kliniske studier med trastuzumab emtansin. Pasienter med grad ≥ 3 perifer nevropati ved utgangspunktet ble ekskludert fra kliniske studier. Behandling med trastuzumab emtansin bør midlertidig seponeres hos pasienter som opplever grad 3 og 4 perifer nevropati, inntil symptomene forsvinner eller forbedres til \leq grad 2. Pasienter bør monitoreres hyppig for kliniske tegn/symptomer på nevrotoksisitet.

Natriuminnholdet i hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført.

In vitro metabolismestudier i humane levermikrosomer indikerer at DM1, en komponent av trastuzumab emtansin, hovedsakelig er metabolisert av CYP3A4 og, i mindre grad, av CYP3A5. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromycin og vorikonazol) med trastuzumab emtansin, bør unngås på grunn av en mulig økning i DM1 eksponering og toksisitet. Vurder et alternativt legemiddel som ikke har eller har minimalt potensiale for hemming av CYP3A4. Dersom samtidig bruk av en sterk CYP3A4-hemmer ikke kan unngås, vurder å utsette behandlingen med trastuzumab emtansin inntil den sterke CYP3A4-hemmeren ikke er i sirkulasjonen (ca. 3 eliminasjonshalveringstider) når det er mulig. Dersom en sterk CYP3A4-hemmer gis samtidig og behandling med trastuzumab emtansin ikke kan utsettes, bør pasienten monitoreres nøye for bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med trastuzumab emtansin og i 7 måneder etter siste dose med trastuzumab emtansin. Mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere bør også bruke sikker prevensjon.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av trastuzumab emtansin hos gravide kvinner. Trastuzumab, en komponent av trastuzumab emtansin, kan forårsake fosterskade eller død når det blir gitt til en gravid kvinne. Etter markedsføring har tilfeller av oligohydramniose, hvorav noen assosiert med dødelig lungehypoplasi, vært rapportert hos gravide kvinner som behandles med trastuzumab. Dyrestudier av maytansin, en nært beslektet kjemiske substans av den samme maytansinoidklassen som DM1, tyder på at DM1, den mikrotubuli-hemmende cytotoxiske komponenten av trastuzumab emtansin, er forventet å være teratogent og potensielt embryotoksisk (se pkt. 5.3).

Det er ikke anbefalt å gi trastuzumab emtansin til gravide kvinner og kvinner bør informeres om risikoen for fosterskade før de blir gravid. Kvinner som blir gravide må kontakte lege umiddelbart. Dersom en gravid kvinne behandles med trastuzumab emtansin, anbefales det tett oppfølging av et tverrfaglig team.

Amming

Det er ukjent om trastuzumab emtansin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Ettersom mange legemidler utskilles i morsmelk hos mennesker, og på grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes, bør kvinner slutte å amme før oppstart av behandling med trastuzumab emtansin. Kvinner kan begynne å amme 7 måneder etter avsluttet behandling.

Fertilitet

Ingen toksikologiske studier på reproduksjon og utvikling er utført med trastuzumab emtansin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Trastuzumab emtansin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Betydningen av rapporterte bivirkninger som slapphet, hodepine, svimmelhet og tåkesyn på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er ukjent. Pasienter som opplever infusjonsrelaterte symptomer bør frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner inntil symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til trastuzumab emtansin har blitt evaluert hos 1871 pasienter med brystkreft i kliniske studier. I disse pasientpopulasjonene:

- var de vanligste alvorlige bivirkningene ($> 0,5\%$ av pasientene) blødning, feber, dyspné, muskel- og skjelettsmerter, trombocytopeni, magesmerter og oppkast.
- var de vanligste bivirkningene ($\geq 25\%$) av trastuzumab emtansin kvalme, fatigue (tretthet), og hodepine. De fleste bivirkningene var rapportert som alvorlighetsgrad 1 eller 2.
- var de vanligste "National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events" (NCI-CTCAE) bivirkninger grad ≥ 3 ($> 2\%$) trombocytopeni, økte transaminaser, anemi, nøyttropeni, fatigue (tretthet), hypokalemi, muskel- og skjelettsmerter og blødning.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene hos 1871 pasienter som ble behandlet med trastuzumab emtansin er presentert i tabell 6. Bivirkningene er listet opp nedenfor etter MedDRA organklassesystemet (SOC) og kategorisert etter frekvens. Frekvensinndelingene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering og SOC er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningene er rapportert ved bruk av NCI-CTCAE for måling av toksisitet.

Tabell 6 Bivirkninger hos pasienter behandlet med trastuzumab emtansin

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni, anemi	Nøytropeni, leukopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		Legemiddelhypersensitivitet	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi		
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet		
Nevrologiske sykdommer	Perifer nevropati, hodepine	Svimmelhet, dysgeusi, hukommelsessvikt	
Øyesykdommer		Tørre øyne, konjunktivitt, tåkesyn, økt tåreflom	
Hjertesykdommer		Venstre ventrikel dysfunksjon	
Karsykdommer	Blødning	Hypertensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning, hoste, dyspné		Pneumonitt (ILD)
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt, diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse, munntørrhet, abdominale smerter	Dyspepsi, gingival blødning	
Sykdommer i lever og galleveier			Levertoksisitet, leversvikt, nodulær regenerativ hyperplasi, portal hypertensjon
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Kløe, alopeci, negleforstyrrelser, palmar-plantar erytrodysestesi, urtikaria	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskel- og skjelettsmerter, artralgi, myalgi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue (tretthet), feber, asteni, frysninger	Perifert ødem	Bloduttredelse på injeksjonsstedet
Undersøkelser	Økning i transaminaser	Økning i alkalisk fosfatase i blodet	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Infusjonsrelaterte symptomer	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forhøyede transaminaser (ASAT/ALAT)

Økning i serumtransaminaser (grad 1-4) er observert under behandling med trastuzumab emtansin i kliniske studier (se pkt. 4.4.). Transaminaseøkningene var vanligvis forbigående. En kumulativ effekt av trastuzumab emtansin på transaminaser har vært observert, og generelt gjenopprettnår behandlingen ble seponert. Økte transaminaser var rapportert hos 24,2 % av pasientene i kliniske studier. Økning av ASAT og ALAT grad 3 og 4 var rapportert hos henholdsvis 4,2 % og 2,7 % av pasientene, og oppstod vanligvis i de tidlige behandlingssyklusene (1-6). Generelt var hendelser i lever grad ≥ 3 ikke assosiert med dårlig klinisk utfall. Påfølgende oppfølgingsverdier viste tendens til forbedring til de områdene som tillot pasienten å forbli i studien og fortsette å motta studiebehandling på samme eller lavere dose. Ingen sammenheng ble observert mellom eksponering (AUC) og maksimal serumkonsentrasjon (C_{maks}) for trastuzumab emtansin, total trastuzumab eksponering (AUC) eller C_{maks} av DM1 og økning i transaminaser. For dosejustering ved tilfeller av forhøyede transaminaser, se pkt. 4.2 og 4.4.

Venstre ventrikkel dysfunksjon

Venstre ventrikkel dysfunksjon var rapportert hos 2,2 % av pasientene i kliniske studier med trastuzumab emtansin. Flertallet av hendelsene var asymptomatisk grad 1 eller 2 reduksjon i LVEF. Hendelser av grad 3 og 4 var rapportert hos 0,4 % av pasientene. Ytterligere LVEF monitorering er anbefalt for pasienter med $LVEF \leq 45$ % (se tabell 5 i pkt. 4.2 for spesifikk dosejusteringer).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner er karakterisert ved én eller flere av følgende symptomer: rødme, frysninger, feber, dyspné, hypotensjon, hvesende pust, bronkospasmer og takykardi. Infusjonsrelaterte reaksjoner var rapportert hos 4,0 % av pasientene i kliniske studier med trastuzumab emtansin, med seks grad 3 og ingen grad 4 rapporterte tilfeller. Infusjonsrelaterte reaksjoner gikk over i løpet av noen timer til dagen etter infusjon ble avsluttet. Ingen dosesammenheng var observert i kliniske studier. For dosejustering ved tilfeller av infusjonsrelaterte reaksjoner, se pkt. 4.2 og 4.4.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Hypersensitivitet var rapportert hos 2,6 % av pasientene i kliniske studier med trastuzumab emtansin, med én grad 3 og én grad 4 rapporterte tilfeller. Totalt var flertallet av hypersensitivitetsreaksjoner av mild eller moderat alvorlighetsgrad og forsvant etter behandling. For dosejustering ved tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner, se pkt. 4.2 og 4.4.

Blødninger

Forekomsten av alvorlige blødningshendelser (grad ≥ 3) oppsto hos 2,2 % av alle pasientene behandlet med trastuzumab emtansin i kliniske studier. I noen av de observerte tilfellene hadde pasientene trombocytopeni, eller mottok i tillegg antikoagulasjonsbehandling eller behandling med platehemmere; i andre tilfeller var det ingen kjente tilleggsrisikofaktorer. Tilfeller av blødningshendelser med dødelig utfall har blitt observert.

Trombocytopeni

Trombocytopeni eller redusert antall blodplater var rapportert hos 24,9 % av pasientene i kliniske studier med trastuzumab emtansin og var den vanligste bivirkningen som førte til avbrytelse av behandling (2,6 %). Flertallet av pasientene hadde hendelser grad 1 eller 2 ($\geq 50\ 000/\text{mm}^3$), med nadir ved dag 8 og generell forbedring til grad 0 eller 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) ved neste planlagte dose. I kliniske studier var forekomsten og alvorligheten av trombocytopeni høyere hos asiatiske pasienter. Uavhengig av rase var forekomsten av hendelser grad 3 og 4 ($< 50\ 000/\text{mm}^3$) 8,7 % hos pasienter behandlet med trastuzumab emtansin. For dosejustering ved trombocytopeni, se pkt. 4.2 og 4.4.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner, er en immunrespons mot trastuzumab emtansin en mulighet. Totalt 836 pasienter fra seks kliniske studier ble testet for anti-terapeutiske antistoff (ATA) responser mot trastuzumab emtansin ved ulike tidspunkter. Etter dosering testet 5,3 % (44/836) av pasientene

positivt for anti-trastuzumab emtansin antistoffer ved ett eller flere etterdoserings tidspunkter. Den kliniske betydningen av anti-trastuzumab emtansin antistoffer er ennå ikke kjent.

Bloduttredelse

Sekundære reaksjoner til bloduttredelse har vært observert i kliniske studier med trastuzumab emtansin. Disse reaksjonene var vanligvis milde eller moderate og omfattet av erytem, ømhet, hudirritasjon, smerte eller hevelse ved infusjonsstedet. Disse reaksjonene har vært observert oftere innen 24 timer etter infusjon. Spesifikk behandling for bloduttredelse ved trastuzumab emtansin er ikke kjent på dette tidspunktet.

Unormale laboratorieverdier

Tabell 7 viser unormale laboratorieverdier observert hos pasienter behandlet med trastuzumab emtansin i klinisk studie TDM4370g/BO21977.

Tabell 7 Unormale laboratorieverdier observert hos pasienter behandlet med trastuzumab emtansin i klinisk studie TDM4370g/BO21977

Parametere	Trastuzumab emtansin		
	Alle grader (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)
Lever			
Økt bilirubin	21	< 1	0
Økt ASAT	98	8	< 1
Økt ALAT	82	5	< 1
Hematologisk			
Redusert antall blodplater	85	14	3
Redusert hemoglobin	63	5	1
Redusert antall nøytrofile	41	4	< 1
Kalium			
Redusert kalium	35	3	<1

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen kjente antidot mot overdose av trastuzumab. Ved tilfeller av overdose bør pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkningsreaksjoner og passende symptomatisk behandling igangsettes. Tilfeller av overdosering har blitt rapportert ved behandling med trastuzumab emtansin, mest assosiert med trombocytopeni, og det var et dødsfall. Ved den fatale hendelsen fikk pasienten feilaktig trastuzumab emtansin 6 mg/kg og døde ca. 3 uker etter overdosen. Årsakssammenheng til trastuzumab emtansin ble ikke fastslått.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC14

Virkningsmekanisme

Kadcyla, trastuzumab emtansin, er et antistoff-legemiddelkonjugat rettet mot HER2 og som inneholder humanisert anti-HER2 IgG1, trastuzumab, kovalent bundet til mikrotubulihemmeren DM1 (et maytansinderivat) via den stabile tioeterbindingen

MCC (4-[N-maleimidometyl] sykloheksan-1-karboxylat). Emtansin refererer til MCC-DM1 komplekset. Et gjennomsnitt på 3,5 DM1 molekyler konjugeres til hvert molekyl av trastuzumab.

Konjugering av DM1 til trastuzumab tilfører cellegiften selektivitet ovenfor tumorceller med HER2-overuttrykk. Dermed øker intracellulær transport av DM1 direkte til maligne celler. Ved å binde seg til HER2, gjennomgår trastuzumab emtansin reseptormediert internalisering og påfølgende lysosomal degradering, som resulterer i frigjøring av cytotoksiske katabolitter som inneholder DM1 (primært lysin-MCC-DM1).

Trastuzumab emtansin har virkningsmekanismen for både trastuzumab og DM1:

- Trastuzumab emtansin, som trastuzumab, bindes til sub-domenet IV av HER2 sitt ekstracellulære domene (ECD), samt til Fc γ reseptorer og komplement C1q. Trastuzumab emtansin, som trastuzumab, hemmer i tillegg spaltningen av HER2 ECD, hemmer signalering gjennom fosfatidylinositol-3-kinase (PI3-K) signalveien, og danner antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet (ADCC) i humane brystkreftceller som overuttrykker HER2.
- DM1, den cytotoksiske komponenten ved trastuzumab emtansin, binder til tubulin. Ved å hemme tubulin polymerisering, vil både DM1 og trastuzumab emtansin forårsake celledød i G2/M fasen av cellyklusen, som til slutt vil føre til celledød ved apoptose. Resultater fra *in vitro* cytotoxiciske assay viser at DM1 er 20-200 ganger mer potent enn taxaner og vinka-alkaloider.
- MCC-linkeren er laget for å begrense systemisk frigjøring og øke målrettet transport av DM1, som vist ved deteksjon av svært lave verdier av fritt DM1 i plasma.

Klinisk effekt

TDM4370 g/BO21977

En fase III, randomisert, multisenter, internasjonal, åpen klinisk studie er utført hos pasienter med HER2-positiv inoperable lokalavansert brystkreft (LABC) eller MBC som hadde tidligere fått taxan eller trastuzumab-basert behandling, inkludert pasienter som tidligere mottok trastuzumab og et taxan ved adjuvant behandling og som fikk tilbakefall under eller innen seks måneder etter fullført adjuvant behandling. Kun pasienter med "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) funksjonsskala 0 eller 1 var kvalifiserte. Før inkludering var det nødvendig med en sentral bekreftelse på at tumorprøvene fra bryst hadde HER2-positiv status definert med en score på 3+ ved IHC eller genamplifikasjon ved ISH. Pasienter med utgangsverdier og tumorkarakteristikk var godt balansert mellom behandlingsgruppene. Pasienter behandlet for hjernemetastaser var kvalifisert for inkludering dersom de ikke krevde behandling for å kontrollere symptomene. For pasienter randomisert til trastuzumab emtansin, var median alder på 53 år, de fleste pasientene kvinner (99,8 %), majoriteten var kaukasiske (72 %) og 57 % hadde østrogenreseptor og/eller progesteronreseptor positiv sykdom. Studien sammenlignet sikkerheten og effekten av trastuzumab emtansin med lapatinib pluss kapecitabin. Totalt 991 pasienter var randomisert til trastuzumab emtansin eller lapatinib pluss kapecitabin som følger:

- Trastuzumab emtansin armen: trastuzumab emtansin 3,6 mg/kg intravenøst over 30-90 minutter på dag 1 av en 21-dagers syklus.
- Kontrollarmen (lapatinib pluss kapecitabin): lapatinib 1250 mg/dag oralt én gang daglig i en 21-dagers syklus pluss kapecitabin 1000 mg/m² oralt to ganger daglig på dagene 1-14 i en 21-dagers syklus.

De ko-primære endepunkter for effektivitet ved studien var progresjonsfri overlevelse (PFS), vurdert av en uavhengig bedømmelseskomite (IRC) og total overlevelse (OS) (se tabell 8 og figurene 1 til 2).

Tiden til symptomprogresjon, som definert ved en 5-punkts reduksjon i score avledet fra “Trials Outcome Index-Breast” (TOI-B) subskala av FACT-B QoL (“Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life”) spørreskjema, ble også evaluert under den kliniske studien. En 5 punkts endring i TOI-B er vurdert klinisk signifikant. Kadcyla forsinket pasientrapportert tid til symptomprogresjon med 7,1 måneder, sammenlignet med 4,6 måneder for kontrollarmen (hasardratio 0,796 (0,667, 0,951): p-verdi 0,0121). Dataene er fra en åpen studie og ingen bestemt konklusjon kan trekkes.

Tabell 8 Oppsummering av effektresultater fra studie TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + kapecitabin n = 496	Trastuzumab emtansin n = 495
Primære endepunkt		
IRC-vurdert progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Antall (%) pasienter med hendelse	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
Median varighet av PFS (måneder)	6,4	9,6
Hasardratio (stratifisert*)	0,650	
95 % KI for hasardratio	(0,549, 0,771)	
p-verdi (Log-rank test, stratifisert*)	< 0,0001	
Total overlevelse (OS)**		
Antall (%) pasienter som døde	182 (36,7 %)	149 (30,1 %)
Median varighet av overlevelse (måneder)	25,1	30,9
Hasardratio (stratifisert*)	0,682	
95 % KI for hasardratio	(0,548, 0,849)	
p-verdi (Log-rank test*)	0,0006	
Viktige sekundære endepunkter		
Utprøver-vurdert PFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	335 (67,5 %)	287 (58,0 %)
Median varighet av PFS (måneder)	5,8	9,4
Hasardratio (95 % KI)	0,658 (0,560, 0,774)	
p-verdi (Log-rank test*)	< 0,0001	
Objektiv responsrate (ORR)		
Pasienter med målbar sykdom	389	397
Antall pasienter med OR (%)	120 (30,8 %)	173 (43,6 %)
Differanse (95 % KI)	12,7 % (6,0, 19,4)	
p-verdi (Mantel-Haenszel chi-kvadrat test*)	0,0002	
Varighet av objektiv respons (måneder)		
Antall pasienter med OR	120	173
Median 95 % KI	6,5 (5,5, 7,2)	12,6 (8,4, 20,8)

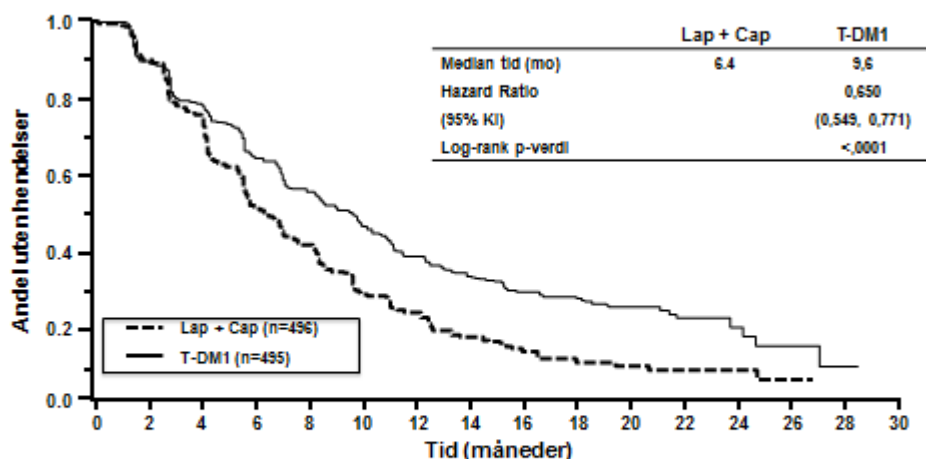
OS: Total overlevelse; PFS: Progresjonsfri overlevelse; ORR: Objektiv respons varighet; OR: Objektiv respons; IRC: Uavhengig bedømmelseskomité; HR: Hasardratio; KI: Konfidensintervall.

* Stratifisert etter: verdens region (USA, Vest-Europa, annet), antall tidligere kjemoterapi regimer mot lokalavansert eller metastatisk sykdom (0-1 vs. > 1) og visceral vs. ikke-visceral sykdom.

** Den foreløpige analysen for OS ble gjennomført da 331 hendelser var observert. Siden effektgrensen ble passert ved denne analysen, regnes dette som den definitive analysen.

Behandlingsfordeler ble sett hos undergrupper av pasienter som fikk tilbakefall innen 6 måneder etter fullført adjuvant behandling og som ikke hadde mottatt tidligere systemisk behandling mot metastaserende kreft (n = 118). Hasardratio for PFS og OS var på henholdsvis 0,51 (95 % KI: 0,30, 0,85) og 0,61 (95 % KI: 0,32, 1,16). Median PFS og OS for trastuzumab emtansin gruppen var på henholdsvis 10,8 måneder og ikke nådd, sammenlignet med henholdsvis 5,7 måneder og 27,9 måneder for lapatinib pluss capecitabin gruppen.

Figur 1 Kaplan-Meier kurve for IRC-vurdert progresjonsfri overlevelse

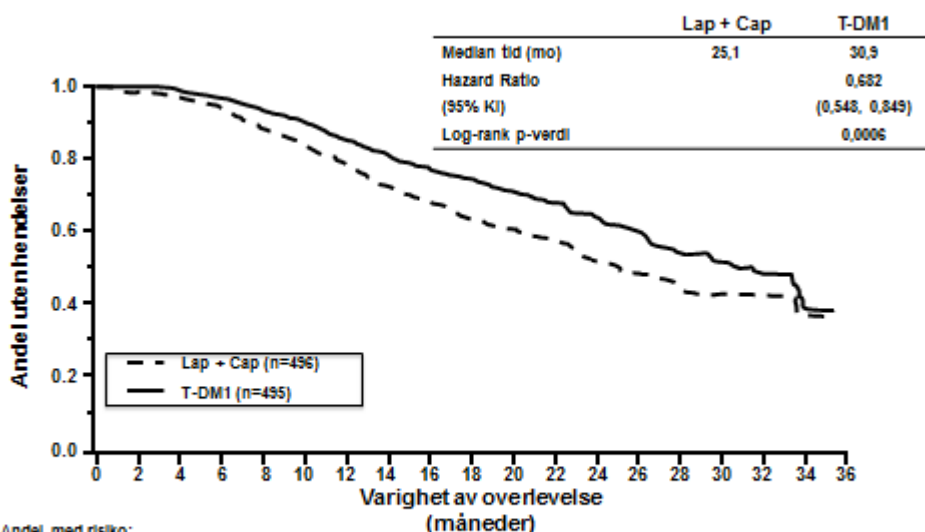


Andel med risiko:

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; IRC: uavhengig bedømmelseskomité.
Hazard ratio er estimert basert på en stratifisert Cox modell; p-verdi er estimert basert på en stratifisert log-rank test.

Figur 2 Kaplan-Meier kurve for total overlevelse



Andel med risiko:

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 er estimert basert på en stratifisert Cox modell; p-verdi er estimert basert på en stratifisert log-rank test.

I TDM4370g/BO21977-studien ble en konsistent behandlingsnytte av trastuzumab emtansin sett i de fleste evaluerte pre-spesifiserte undergruppene, noe som støtter robustheten i det samlede resultatet. I undergruppen med pasienter med hormonreseptor-negativ sykdom (n = 426), var hasardratioen for PFS og OS henholdsvis 0,56 (95 % KI: 0,44, 0,72) og 0,75 (95 % KI: 0,54, 1,03). I undergruppene av pasienter med hormonreseptor-positiv sykdom (n = 545), var hasardratioen for PFS og OS henholdsvis 0,72 (95 % KI: 0,58, 0,91) og 0,62 (95 % KI: 0,46, 0,85).

I undergruppen av pasienter med ikke-målbar sykdom (n = 205), basert på IRC vurderinger, var hasardratioen for PFS og OS henholdsvis 0,91 (95 % KI: 0,59, 1,42) og 0,96 (95 % KI: 0,54, 1,68). Hos pasienter ≥ 65 år (n = 138 for begge behandlingsarmene) var hasardratio for progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) henholdsvis 1,06 (95 % KI: 0,68, 1,66) og 1,05 (95 % KI: 0,58, 1,91). Hos pasienter 65 til 74 år (n = 113), basert på IRC vurderinger, var hasardratioen for PFS og OS henholdsvis 0,88 (95 % KI: 0,53, 1,45) og 0,74 (95 % KI: 0,37, 1,47). For pasienter 75 år eller eldre, basert på IRC vurderinger, var hasardratioen for PFS og OS henholdsvis 3,51 (95 % KI: 1,22, 10,13) og 3,45 (95 % KI: 0,94, 12,65). Undergruppen av pasienter 75 år eller eldre viste ingen nytte ved PFS eller OS, men var for liten (n = 25) til å trekke endelige konklusjoner.

I oppfølgingsanalysen over totaloverlevelse var hasardratioen 0,75 (95 % KI 0,64, 0,88). Median total overlevelse var 29,9 måneder i behandlingsarmen med trastuzumab emtansin sammenlignet med 25,9 måneder i armen med lapatinib pluss kapecitabin. På tidspunktet for oppfølgingsanalysen over totaloverlevelse hadde 27,4 % av pasientene byttet fra armen med lapatinib pluss kapecitabin til armen med trastuzumab emtansin. I en sensitivitetsanalyse hvor tidspunktet for behandlingsbytte ("cross-over") var inkludert, var hasardratioen 0,69 (95 % KI 0,59, 0,82). Resultatene fra denne oppfølgingsanalysen er i overensstemmelse med den bekreftende OS-analysen.

TDM4450g

En randomisert, multisenter, åpen fase II studie evaluerte effekten av trastuzumab emtansin versus trastuzumab pluss docetaxel hos pasienter med HER2-positiv MBC som ikke hadde mottatt tidligere kjemoterapi for metastatisk sykdom. Pasientene var randomisert for å motta trastuzumab emtansin 3,6 mg/kg intravenøst hver 3. uke (n = 67) eller trastuzumab 8 mg/kg intravenøst oppstartsdose etterfulgt av 6 mg/kg intravenøst hver 3. uke pluss docetaxel 75-100 mg/m² intravenøst hver 3. uke (n = 70).

Det primære endepunktet var utprøver vurdert progresjonsfri overlevelse (PFS). Median PFS var 9,2 måneder i trastuzumab pluss docetaxel armen og 14,2 måneder i trastuzumab emtansin armen (hasardratioen, 0,59; p = 0,035), med median oppfølging på omtrent 14 måneder i begge armene. Objektiv responsrate (ORR) var 58,0 % ved trastuzumab pluss docetaxel og 64,2 % med trastuzumab emtansin. Median responsvarighet var ikke nådd med trastuzumab emtansin versus 9,5 måneder i kontrollarmen.

TDM4374g

En enkelt-arm, fase II, åpen studie evaluerte effekten av trastuzumab emtansin hos pasienter med HER2-positiv uheldelig LABC eller MBC. Alle pasienter var tidligere behandlet med målrettet HER2 behandling (trastuzumab og lapatinib) og kjemoterapi (antracyklin, taxan og kapecitabin) i neoadjuvant, adjuvant, lokalavansert eller metastatisk setting. Medianen for antall legemidler mot kreft som pasientene hadde mottatt i enhver setting var 8,5 (variasjon, 5-19) og i metastatisk setting var 7,0 (variasjon, 3-17), inkludert alle legemidler beregnet for behandling av brystkreft.

Pasienter (n = 110) fikk 3,6 mg/kg av trastuzumab emtansin intravenøst hver 3. uke til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

De viktigste effektanalyser var ORR basert på uavhengig radiologisk vurdering og varighet av objektiv respons. ORR var 32,7 % (95 % KI: 24,1, 42,1), n = 36 respondere, både ved gjennomgang av IRC og utprøver. Median responsvarighet ved IRC ble ikke nådd (95 % KI, 4,6 måneder til ikke-estimerbart).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med trastuzumab emtansin i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Trastuzumab emtansin administreres intravenøst. Det har ikke vært utført studier med andre administrasjonsveier.

Distribusjon

Pasienter i TDM4370g/BO21977 som fikk 3,6 mg/kg av trastuzumab emtansin intravenøst hver 3. uke hadde en gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon (C_{maks}) av trastuzumab emtansin på 83,4 (\pm 16.5) mikrog/ml. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk (PK) analyse, etter intravenøs administrering, var det sentrale distribusjonsvolumet av trastuzumab emtansin 3,13 l og tilnærmet lik plasmavolumet.

Biotransformasjon (trastuzumab emtansin og DM1)

Trastuzumab emtansin er forventet å undergå dekonjugering og katabolisme ved hjelp av proteolyse i cellulære lysosomer.

In vitro metabolismestudier i humane levermikrosomer foreslår at DM1, en liten molekylkomponent av trastuzumab emtansin, metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 og i mindre grad av CYP3A5. DM1 hemmet ikke store CYP450-enzymmer *in vitro*. I humant plasma, er trastuzumab emtansin katabolitter MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 og DM1 detektert ved lave nivåer. *In vitro*, er DM1 et substrat for P-glykoprotein (P-gp).

Eliminasjon

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk (PK) analyse, etter intravenøs administrering av trastuzumab emtansin hos pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft, var clearance for trastuzumab emtansin 0,68 l/dag og eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) var omtrent 4 dager. Ingen akkumulering av trastuzumab emtansin er observert etter gjentatte doser av intravenøs infusjon hver 3 uker.

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse var kroppsvekt, albumin, sum av lengste diameter på mållesjoner med "Response Evaluation Criteria In Solid Tumors" (RECIST), HER2 spaltet ekstracellulært domene (ECD), trastuzumab konsentrasjon ved utgangspunktet og aspartat aminotransferase (ASAT) identifisert som statistisk signifikante kovariater for trastuzumab emtansin PK parametere. Effekten av disse kovariatene på trastuzumab emtansin eksponering, tyder på at disse kovariatene lite trolig vil ha noen klinisk relevant effekt på trastuzumab emtansin eksponering. En undersøkende analyse viste i tillegg at virkningen av kovariatene (f.eks. nyrefunksjon, rase og alder) på farmakokinetikken av total trastuzumab og DM1 er begrenset og var ikke klinisk relevant. I ikke-kliniske studier utskilles trastuzumab emtansin katabolitter inkludert DM1, Lys-MCC-DM1 og MCC-DM1 hovedsakelig i gallen med minimal eliminering i urinen.

Linearitet/ikke-linearitet

Trastuzumab emtansin viste lineær PK i doseområdet 2,4 til 4,8 mg/kg når administrert intravenøst hver 3. uke. Pasienter som fikk doser som var mindre eller lik 1,2 mg/kg hadde raskere clearance.

Eldre pasienter

Den populasjonsfarmakokinetiske analysen viste at alder ikke påvirket PK for trastuzumab emtansin. Ingen signifikant forskjell er observert i PK for trastuzumab emtansin hos pasienter < 65 år (n = 577), pasienter mellom 65-75 år (n = 78) og pasienter > 75 år (n = 16).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle PK studier er utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Den populasjonsfarmakokinetiske analysen viste at kreatininclearance ikke påvirket farmakokinetikken til

trastuzumab emtansin. Farmakokinetikken til trastuzumab emtansin hos pasienter med lett (kreatininclearance CLcr 60 til 89 ml/min, n = 254) eller moderat (CLcr 30 til 59 ml/min, n = 53) nedsatt nyrefunksjon var lik som hos pasienter med normal nyrefunksjon (CLcr \geq 90 ml/min, n = 361). Farmakokinetiske data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr 15 til 29 ml/min) er begrenset (n = 1), derfor kan ingen doseanbefalinger gis.

Nedsatt leverfunksjon

Leveren er et hovedorgan for å eliminere DM1 og DM1-holdige katabolitter. Farmakokinetikken til trastuzumab emtansin og DM1-holdige katabolitter ble undersøkt etter administrering av 3,6 mg/kg trastuzumab emtansin til HER2-positive brystkreftpasienter med metastaser som hadde normal leverfunksjon (n = 10), lett (Child-Pugh A; n = 10) og moderat (Child-Pugh B; n = 8) nedsatt leverfunksjon.

- Plasmakonsentrasjonene av DM1 og DM1-holdige katabolitter (Lys-MCC-DM1 og MCC-DM1) var lave og sammenlignbare mellom pasienter med og uten nedsatt leverfunksjon.

- Systemisk eksponering (AUC) av trastuzumab emtansin i syklus 1 hos pasienter med mild og moderat nedsatt leverfunksjon var henholdsvis ca. 38 % og 67 % lavere enn for pasienter med normal leverfunksjon. Eksponeringen av trastuzumab emtansin (AUC) i syklus 3 etter gjentatt dosering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon var innenfor området observert hos pasienter med normal leverfunksjon.

Trastuzumab emtansin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Andre spesielle populasjoner

Den populasjonsfarmakokinetiske analysen viste at rase ikke påvirket PK for trastuzumab emtansin. Fordi de fleste pasientene i kliniske studier med trastuzumab emtansin var kvinner, ble effekten av kjønn på PK for trastuzumab ikke formelt evaluert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyretoksikologi og/eller -farmakologi

Administrering av trastuzumab emtansin er godt tolerert hos rotter og aper ved doser opptil henholdsvis 20 og 10 mg/kg, tilsvarende 2040 mikrog DM1/m² hos begge artene, som er omtrent lik den kliniske dosen av trastuzumab emtansin hos pasienter. I GLP toksisitetsstudiene, med unntak av irreversibel perifer aksonal toksisitet (kun observert hos aper ved \geq 10 mg/kg) og organ reproduksjonstoksitet (kun observert hos rotter ved 60 mg/kg), ble delvis eller fullstendig reversibel doseavhengig toksisitet identifisert i begge dyremodellene. Vesentlig toksisitet hos rotter og aper inkluderte lever (økte leverenzzymer) ved henholdsvis \geq 20 mg/kg og \geq 10 mg/kg, benmarg (reduisert antall blodplater og hvite blodceller)/hematologisk ved \geq 20 mg/kg and \geq 10 mg/kg, og lymfoide organer ved \geq 20 mg/kg og \geq 3 mg/kg.

Mutagenisitet

I en *in vivo* enkeltdoseanalyse i benmargsmikronukleus hos rotter var DM1 aneugen eller klastogen, ved eksponering tilsvarende gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon av DM1 målt hos mennesker administrert med trastuzumab emtansin. DM1 er ikke mutasjonsfremkallende i en *in vitro* bakteriell revers-mutasjon (Ames) analyse.

Nedsatt fertilitet og teratogenisitet

Dedikerte fertilitetsstudier har ikke blitt utført med trastuzumab emtansin. Basert på resultater fra generelle dyretoksitetsstudier, kan bivirkninger på fertilitet forventes.

Dedikerte embryo-føtale utviklingsstudier med trastuzumab emtansin har ikke blitt utført hos dyr. Utviklingstoksisitet av trastuzumab har blitt identifisert i klinisk setting, selv om det ikke var sett i det ikke-kliniske programmet. Toksisitetsutvikling for maytansin er i tillegg identifisert i prekliniske studier, som foreslår at DM1, mikrotubulinhemmende cytotoksisk maytansinoid komponent av trastuzumab emtansin, vil være like teratogent og potensielt embryotoksisk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ravsyre
Natriumhydroksid
Sukrose
Polysorbat 20

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes eller fortynnes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Glukoseoppløsning (5 %) skal ikke brukes til rekonstituering eller fortynning siden det forårsaker aggregering av proteinet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Holdbarhet av ferdig tilberedt oppløsning

Kjemisk og fysikalsk stabilitet ved bruk av ferdig tilberedt oppløsning er vist i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, kan ferdig tilberedt hetteglass oppbevares i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C, forutsatt at det ble tilberedt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold, og bør deretter kastes.

Holdbarhet av fortynnet oppløsning

Ferdig tilberedt Kadcyła oppløsning, fortynnet i infusjonsposer, som inneholder natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) til infusjon, eller natriumkloridoppløsning 4,5 mg/ml (0,45 %) til infusjon, er stabil i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C, forutsatt at den ble tilberedt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Partikler kan observeres ved oppbevaring, dersom fortynnet i 0,9 % natriumklorid (se pkt. 6.6).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kadcyła er tilgjengelig i 15 ml (100 mg) eller 20 ml (160 mg) type 1 hetteglass lukket med en grå butylgummistopper laminert med fluororesin, og med aluminiumsforsegling med en hvit eller lilla “flip-off” plasthette.

Pakninger med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Relevant aseptisk teknikk skal benyttes. Relevant prosedyre for tilbereding av kjemoterapeutiske legemidler skal benyttes.

Ferdig tilberedt Kadcyła oppløsning bør fortynnes i polyvinylklorid (PVC) eller lateks-fri PVC-fri polyolefin infusjonsposer.

Bruk av 0,20 eller 0,22 mikron “in-line” polyetersulfon (PES) filter er nødvendig til infusjon når infusjonskonsentratet er fortynnet med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) til infusjon.

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å kontrollere etiketten på hetteglasset, for å sikre at legemidlet som tilberedes er Kadcyła (trastuzumab emtansin) og ikke Herceptin (trastuzumab).

Instruks for tilberedning av oppløsning

- 100 mg trastuzumab emtansin hetteglass: Bruk en steril sprøyte. Injiser sakte 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset.
- 160 mg trastuzumab emtansin hetteglass: Bruk en steril sprøyte. Injiser sakte 8 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset.
- Sving forsiktig på hetteglasset til alt er oppløst. Skal ikke ristes.

Ferdig tilberedt oppløsning bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ferdig tilberedt oppløsning skal være fri for synlige partikler, klar til svakt opaliserende. Fargen på ferdig tilberedt oppløsning skal være fargeløs til lysebrun. Skal ikke brukes hvis ferdig tilberedt oppløsning inneholder synlige partikler, eller er blakket eller misfarget.

Instruks for fortynning

Bestem volumet på ferdig tilberedt oppløsning som trengs basert på en dose på 3,6 mg av trastuzumab emtansin/kg kroppsvekt (se pkt. 4.2):

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Total dose til administrering (kroppsvekt (kg) x dose (mg/kg))}{20 \text{ (mg/ml, konsentrasjon i tilberedt oppløsning)}}$$

Riktig mengde oppløsning skal trekkes ut av hetteglasset og tilsettes en infusjonspose med 250 ml natriumkloridoppløsning 4,5 mg/ml (0,45 %) til infusjon eller natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) til infusjon. Glukoseoppløsning (5 %) skal ikke brukes (se pkt 6.2). Natriumkloridoppløsning 4,5 mg/ml (0,45 %) til infusjon kan brukes uten et polyetersulfon (PES) 0,20 eller 0,22mikron “in-line” filter. Hvis natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) brukes til infusjon brukes, er et 0,20 eller 0,22 mikron “in-line” polyetersulfon (PES) filter nødvendig. Når infusjonsoppløsningen er klar, skal den administreres umiddelbart. Infusjonsløsningen skal ikke fryses eller ristes under oppbevaring.

Destruksjon

Ferdig tilberedt legemiddel inneholder ingen konserveringsmidler og er beregnet for engangsbruk. Ikke anvendte doser skal kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/885/001

EU/1/13/885/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. november 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Switzerland

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Data list), som gjort rede for i Artikkel 107c (7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal bli enig med den nasjonale kompetente myndighet i medlemslandet om innholdet og formatet på Kadcyła undervisningsmaterialet, og en kommunikasjonsplan, før Kadcyła lanseres i hvert medlemsland.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal parallelt med lanseringen av Kadcyla sikre at alt helsepersonell som kan foreskrive, utlevere eller administrere Kadcyla og/eller Herceptin har fått undervisningsmaterieell for helsepersonell. Undervisningsmaterialet skal inneholde følgende:

- Kadcyla SPC
- Informasjon til helsepersonell

Informasjon til helsepersonell skal inneholde følgende hovedbudskap:

1. Kadcyla og Herceptin er to svært ulike produkter med ulike virkestoffer som aldri skal brukes om hverandre. Kadcyla er IKKE en generisk versjon av Herceptin og har ulike egenskaper, indikasjoner og dosering.
2. Kadcyla er et antistoff-legemiddelkonjugat som inneholder humanisert anti-HER2 IgG1 antistoff, trastuzumab, og DM1, en mikrotubulihemmende maytansinoid.
3. Kadcyla skal ikke erstatte eller kombineres med eller for Herceptin
4. Kadcyla skal ikke administreres i kombinasjon med kjemoterapi
5. Kadcyla skal ikke administreres i større doser enn 3,6 mg/kg én gang hver 3. uke.
6. Dersom en resept for Kadcyla skrives elektronisk er det viktig å sikre at legemidlet som foreskrives er trastuzumab emtansin, og ikke trastuzumab.
7. Både handelsnavnet Kadcyla og fellesnavnet (trastuzumab emtansin) skal brukes og bekrefte når Kadcyla foreskrives, når infusjonsoppløsningen forberedes og når Kadcyla administreres til pasienter. Det må bekrefte at fellesnavnet er trastuzumab emtansin.
8. For å forhindre medisineringsfeil er det viktig å gjennomgå preparatomtalen og å kontrollere den ytre kartongen og etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet er Kadcyla og ikke Herceptin.
9. Beskrivelse av de viktigste forskjellene mellom Kadcyla og Herceptin knyttet til indikasjon, dosering, administrasjon og forskjell i pakning.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kadcyla 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumab emtansin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

100 mg hetteglass til engangsbruk inneholder pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som gir 5 ml av 20 mg/ml trastuzumab emtansin etter tilberedning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:
Ravsyre, natriumhydroksid, sukrose, polysorbat 20.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass á100 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk etter tilberedning og fortynning
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C)

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/885/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Kadcyla 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumab emtansin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter tilberedning og fortykning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kadcyla 160 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumab emtansin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

160 mg hetteglass til engangsbruk inneholder pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som gir 8 ml av 20 mg/ml trastuzumab emtansin etter tilberedning

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:
Ravsyre, natriumhydroksid, sukrose, polysorbat 20.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass á160 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk etter tilberedning og fortyning
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C)

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/885/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Kadcyla 160 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumab emtansin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter tilberedning og fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

160 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Kadcyla 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning Kadcyla 160 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning trastuzumab emtansin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kadcyla er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Kadcyla
3. Hvordan du får Kadcyla
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kadcyla
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kadcyla er og hva det brukes mot

Hva Kadcyla er

Kadcyla inneholder virkestoffet trastuzumab emtansin, som består av to deler som er bundet til hverandre:

- trastuzumab – et monoklonalt antistoff som binder spesifikt til et antigen (et målprotein) som kalles human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). HER2 finnes i store mengder på overflaten av noen kreftceller hvor det stimulerer cellenes vekst. Når trastuzumab binder til HER2 kan det hindre kreftcellenes vekst og forårsake at de dør.
- DM1 – et stoff mot kreft som aktiveres så snart Kadcyla kommer inn i kreftcellen.

Hva Kadcyla brukes mot

Kadcyla brukes til behandling av brystkreft hos voksne når:

- kreftcellene har mange HER2 proteiner på seg – legen din vil undersøke kreftcellene dine for dette
- du allerede har mottatt trastuzumab og et legemiddel kjent som et taksan
- kreften har spredning til områder nær brystet eller til andre steder i kroppen

2. Hva du må vite før du får Kadcyla

Bruk ikke Kadcyla

- dersom du er allergisk overfor trastuzumab emtansin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Du bør ikke bruke Kadcyla dersom dette gjelder for deg. Hvis du er usikker, snakk med lege eller sykepleier før du får Kadcyla.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du får Kadcyła dersom:

- du noen gang har hatt en alvorlig reaksjon ved infusjon av trastuzumab karakterisert ved symptomer som rødme, frysninger, feber, kortpustethet, pusteproblemer, raske hjerteslag eller redusert i blodtrykk
- du har fått behandling med blodfortynnende legemidler (f.eks. warfarin, heparin)
- du tidligere har hatt leverproblemer. Legen din vil sjekke blodet ditt for å kontrollere leverfunksjonen din før behandlingen, samt regelmessig under behandlingen.

Hvis noe av dette gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med lege eller apotek før du får Kadcyła.

Vær oppmerksom på bivirkninger

Kadcyła kan forverre enkelte nåværende tilstander, eller forårsake bivirkninger. Se avsnitt 4 for nærmere opplysninger om hva slags bivirkninger du bør være oppmerksom på.

Fortell lege eller sykepleier umiddelbart hvis du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene mens du får Kadcyła:

- **Pusteproblemer:** Kadcyła kan forårsake alvorlige pusteproblemer som kortpustethet (enten ved hvile eller mens du utfører en form for fysisk aktivitet) og hoste. Dette kan være tegn på betennelse i lungene, som kan være alvorlig og også livstruende. Dersom du utvikler lungesykdom, kan legen din stoppe behandlingen med dette legemidlet.
- **Leverproblemer:** Kadcyła kan forårsake betennelse eller celledskader i lever som kan hindre leveren fra å fungere som normalt. Betente eller skadde leverceller kan lekke en større mengde enn normalt av visse stoffer (leverenzymmer) til blodbanen. Dette kan føre til økt mengde leverenzymmer i blodprøver. I de fleste tilfeller vil du ikke ha symptomer. Enkelte symptomer kan være gulfarging av huden og det hvite i øynene (gulsott). Legen din vil kontrollere blodet ditt for å måle leverfunksjonen før og regelmessig under behandling.

En annen unormalitet som kan oppstå i leveren er en tilstand kjent som nodulær regenerativ hyperplasi (NRH). Denne tilstanden fører til strukturelle forandringer i leveren og kan forandre leverfunksjonen. Over tid kan dette føre til symptomer som en oppblåst følelse eller hevelse i magen på grunn av væskeansamling eller blødning fra unormale blodkar i spiserøret eller endetarmen.

- **Hjerteproblemer:** Kadcyła kan svekke hjertemuskelen. Når hjertemuskulaturen er svak, kan pasienter utvikle symptomer som kortpustethet ved hvile eller søvn, brystmerter, hovne ben eller armer og en følelse av rask eller uregelmessig hjertebank. Legen din vil kontrollere hjertefunksjonen din før og regelmessig under behandling. Du bør informere legen din øyeblikkelig dersom du opplever noen av symptomene ovenfor.
- **Infusjonsrelaterte reaksjoner eller allergiske reaksjoner:** Kadcyła kan føre til rødme, skjelvinger, feber, pusteproblemer, lavt blodtrykk, raske hjerteslag, plutselig hevelse i ansikt eller tunge, eller svelgeproblemer under infusjonen eller etter infusjonen de første dagene av behandlingen. Lege eller sykepleier vil kontrollere om du har noen av disse bivirkningene. Dersom du utvikler en reaksjon vil de redusere hastigheten eller stanse infusjonen, og de kan også behandle deg for å motvirke bivirkningene. Infusjonen kan fortsette etter at symptomene er forbedret.
- **Blødningsproblemer:** Kadcyła kan redusere antall blodplater i blodet. Blodplater hjelper blodet til å koagulere, så dette kan føre til uventede blåmerker eller blødninger (som neseblødninger, blødninger fra tannkjøttet). Legen vil kontrollere blodet ditt regelmessig for redusert antall blodplater. Du bør informere legen din øyeblikkelig dersom du opplever uventede blåmerker eller blødninger.

- **Nevrologiske problemer:** Kadcyła kan skade nervene. Du kan oppleve dirring, smerte, nummenhet, kløe, kribling, prikking og stikking i hender og føtter. Legen vil undersøke deg for tegn og symptomer på nevrologiske problemer.

Informér lege eller sykepleier umiddelbart hvis du opplever noen av disse bivirkningene.

Barn og ungdom

Kadcyła er ikke anbefalt til noen under 18 år. Dette er fordi det ikke foreligger tilstrekkelig informasjon om effekten i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Kadcyła

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke noen andre legemidler.

Informér lege eller apotek spesielt dersom du bruker:

- blodfortynnende medisiner, som warfarin, eller medisiner for å redusere dannelsen av blodpropp, som acetylsalisylsyre
- medisiner mot soppinfeksjon, kalt ketokonazol, itrakonazol eller vorikonazol
- antibiotika mot infeksjon, kalt klaritromycin eller telitromycin
- medisiner mot HIV, kalt atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir eller sakinavir
- medisiner mot depresjon, kalt nefazodon

Hvis dette gjelder for deg (eller du er usikker), rådfør deg med lege eller apotek før du får Kadcyła.

Graviditet

Kadcyła er ikke anbefalt dersom du er gravid, fordi dette legemidlet kan føre til fosterskade.

- Rådfør deg med lege før du tar Kadcyła dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Bruk sikker prevensjon for å unngå å bli gravid under behandling med Kadcyła. Rådfør deg med legen din om det beste prevensjonsmidlet for deg.
- Fortsett med å bruke prevensjonsmidlet i minst 7 måneder etter din siste dose av Kadcyła. Rådfør deg med legen din før du slutter med prevensjonsmidlet.
- Mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere bør også bruke sikker prevensjon.
- Fortell legen din umiddelbart dersom du blir gravid under behandling med Kadcyła.

Amming

Du skal ikke amme under behandling med Kadcyła. Amming skal opphøre i 7 måneder etter siste behandling med Kadcyła. Det er ukjent om innholdsstoffene i Kadcyła blir skilt ut i morsmelk. Rådfør deg med legen din om dette.

Kjøring og bruk av maskiner

Kadcyła forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil, sykle, bruk av verktøy eller maskiner. Dersom du opplever rødme, skjelvinger, feber, pusteproblemer, lavt blodtrykk eller raske hjerteslag (infusjonsrelaterte reaksjoner), tåkesyn, tretthet, hodepine eller svimmelhet, bør du ikke kjøre, sykle, bruke verktøy eller maskiner før disse reaksjonene stopper.

Viktig informasjon om noen av innholdstoffene i Kadcyła.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du får Kadcyła

Kadcyła gis av lege eller sykepleier på sykehus eller klinikk:

- Gis som et drypp direkte i blodåren (intravenøs infusjon).
- Du får én infusjon hver 3. uke.

Hvor mye du får

- Du får 3,6 mg Kadcyła for hvert kilo av kroppsvekten din. Legen vil beregne den riktige dosen for deg.
- Den første dosen vil bli gitt i løpet av 90 minutter. Du vil være under observasjon av lege eller sykepleier når du får det og i minst 90 minutter etter den første dosen, i tilfelle du får noen bivirkninger.
- Dersom startdosen tolereres godt, kan påfølgende dose ved ditt neste besøk gis i løpet av 30 minutter. Du vil være under observasjon av lege eller sykepleier når du får det og i minst 30 minutter etter dosen, i tilfelle du får noen bivirkninger.
- Totalt antall doser som gis avhenger av hvordan du reagerer på behandlingen.
- Dersom du opplever bivirkninger, kan legen din beslutte å fortsette behandlingen, men kan redusere dosen, utsette den neste dosen eller stoppe behandlingen.

Dersom du mistet en behandling med Kadcyła

Dersom du glemte eller var forsinket til Kadcyła avtalen din, bør du gjøre en ny avtale umiddelbart. Ikke vent til ditt neste planlagte legebekøk.

Dersom du avbryter behandling med Kadcyła

Ikke avbryt behandling med dette legemidlet uten å ha snakket med legen din først.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av disse alvorlige bivirkningene.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Kadcyła kan medføre betennelse eller celledskader i leveren, som fører til økt nivå av leverenzymmer i blodprøver. I de fleste tilfeller under behandling med Kadcyła er imidlertid nivået av leverenzymmer lett og midlertidig forhøyet, fører ikke til symptomer, og påvirker ikke leverfunksjonen.
- Uventede blåmerker og blødning (som neseblødninger).
- Durring, smerte, nummenhet, kløe, følelse av kribling, prikking og stikking i hender og føtter. Disse symptomene kan være tegn på nerveskader.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Rødme, skjelvinger, feber, pusteproblemer, lavt blodtrykk eller raske hjerteslag under infusjon eller opptil 24 timer etter infusjon - dette er såkalte infusjonsrelaterte reaksjoner.
- Hjerteproblemer kan forekomme. De fleste pasienter vil ikke ha symptomer på hjerteproblemene. Dersom symptomer forekommer, kan man merke hoste, kortpustethet ved hvile eller når man sover flatt, brystmerter og hovne ben eller armer, en følelse av rask eller uregelmessig hjertebank.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Betennelse i lungene kan forårsake pusteproblemer som kortpustethet (enten ved hvile eller mens du utfører en form for fysisk aktivitet), hoste eller hosteanfall med tørrhoste. Dette kan være tegn på betennelse i lungene.
- Gulhet i huden eller det hvite i øynene (gulsott). Dette kan være tegn på alvorlig leverskade.
- Allergiske reaksjoner kan forekomme og de fleste pasienter vil ha milde symptomer som kløe og tetthet i brystet. I mer alvorlige tilfeller kan hevelse i ansikt eller tunge, svelgeproblemer eller pusteproblemer oppstå.

Informer lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av disse alvorlige bivirkningene.

Andre bivirkninger kan være

Svært vanlige:

- redusert antall røde blodceller (vist i blodprøver)
- sykdom (oppkast)
- diaré
- munntørrhet
- urinveisinfeksjon
- forstoppelse
- magesmerter
- hoste
- kortpustethet
- betennelse i munnen
- frysninger eller influensalignende symptomer
- reduksjon i kaliumnivå (vist i blodprøver)
- søvnevansker
- muskel- og leddsmerter
- feber
- hodepine
- hudutslett
- utmattelse (fatigue)
- svakhet

Vanlige:

- redusert antall hvite blodceller (vist i blodprøver)
- tørre øyne, rennende øyne eller tåkesyn
- røde øyne eller infeksjon
- fordøyelsesproblemer
- hevelse i ben og/eller armer
- blødning fra tannkjøttet
- økt blodtrykk
- svimmelhet
- smaksforandringer
- kløe
- hukommelsesproblemer
- hårtap
- hudreaksjoner i hender og føtter (palmar-plantar erytrodysestesi syndrom)
- neglforandringer

Mindre vanlige:

- En annen unormal tilstand som kan være forårsaket av Kadcyła, er en tilstand kjent som nodulær regenerativ hyperplasi i leveren. Denne tilstanden kan føre til strukturelle forandringer i leveren. Pasienten utvikler mange knuter i leveren som kan endre leverfunksjonen. Over tid kan dette føre til symptomer som oppblåsthet eller hevelse i magen, på grunn av væskeansamling eller blødning fra unormale blodkar i spiserøret eller endetarmen.
- Dersom Kadcyła infusjonsoppløsning lekker til området rundt infusjonsstedet, kan det utvikles ømhet eller rødhet i huden, eller hevelse på infusjonsstedet.

Dersom du får bivirkninger etter at behandlingen med Kadcyła er avsluttet, bør lege eller sykepleier informeres om at du har fått behandling med Kadcyła.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kadcyła

Kadcyła oppbevares på sykehus eller klinikk av helsepersonell.

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ytre kartongen etter “Utløpsdato”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.
- Ferdig tilberedt Kadcyła oppløsning til infusjon, er stabil i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C, og må deretter kastes.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kadcyła

- Virkestoffet er trastuzumab emtansin.
- Hvert 100 mg hetteglass til engangsbruk inneholder pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som gir 5 ml av 20 mg/ml trastuzumab emtansin.
- Hvert 160 mg hetteglass til engangsbruk inneholder pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som gir 8 ml av 20 mg/ml trastuzumab emtansin.
- Andre innholdsstoffer er ravsyre, natriumhydroksid (se avsnitt 2 under «Viktig informasjon om noen av ingrediensene i Kadcyła»), sukrose, polysorbat 20.

Hvordan Kadcyła ser ut og innholdet i pakningen

- Kadcyła er et hvitt til off-white, frysetørket pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, levert i hetteglass.
- Kadcyła finnes i pakningsstørrelser med 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å kontrollere etiketten på hetteglasset, for å sikre at legemidlet som tilberedes er Kadcyła (trastuzumab emtansin) og ikke Herceptin (trastuzumab). Kadcyła må tilberedes og fortynnes av helsepersonell og gis som en intravenøs infusjon. Det må ikke gis som en intravenøs støtdose eller bolusinjeksjon.

Oppbevar alltid dette legemidlet i lukket originalpakning i kjøleskap ved 2 °C- 8 °C. Kadcyła hetteglasset, tilberedt med vann til injeksjonsvæsker (ikke vedlagt), er stabilt i 24 timer ved 2 °C – 8 °C etter ferdig tilberedning og må ikke fryses.

Relevant aseptisk teknikk skal benyttes. Relevant prosedyre for tilberedning av kjemoterapeutika skal benyttes.

Ferdig tilberedt Kadcyła oppløsning bør fortynnes i polyvinylklorid (PVC) eller lateks-fri PVS-fri polyolefin infusjonsposer.

Bruk av 0,20 eller 0,22 mikron “in-line” polyetersulfon (PES) filter er nødvendig til infusjon når infusjonskonsentratet er fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til infusjon.

Bruksanvisning for tilberedning

- **Kadcyła 100 mg:** Bruk en steril sprøyte. Injiser sakte 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset med 100 mg trastuzumab emtansin.
- **Kadcyła 160 mg:** Bruk en steril sprøyte. Injiser sakte 8 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset med 160 mg trastuzumab emtansin.
- Sving forsiktig på hetteglasset til alt er oppløst. Skal ikke ristes.

Ferdig tilberedt oppløsning bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ferdig tilberedt oppløsning skal være fri for synlige partikler, klar til svakt opaliserende. Fargen på ferdig tilberedt oppløsning skal være fargeløs til svakt brun. Skal ikke brukes hvis ferdig tilberedt oppløsning er blakket eller misfarget.

Ikke anvendte doser skal destrueres. Ferdig tilberedt legemiddel inneholder ingen konserveringsmidler og er beregnet for engangsbruk.

Bruksanvisning for fortynning

Bestem volumet på ferdig tilberedt oppløsning som trengs basert på en dose på 3,6 mg av trastuzumab emtansin/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Total dose til administrering} = (\text{kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/ml, konsentrasjon i tilberedt oppløsning)}}$$

Relevant mengde av oppløsning skal trekkes ut av hetteglasset og tilsettes i en infusjonspose med 250 ml natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning til infusjon eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til infusjon. Glukose (5 %) oppløsning skal ikke brukes. Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning til infusjon kan brukes uten et polyetersulfon (PES) 0,20 eller 0,22 mikron “in-line” filter. Hvis natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til infusjon brukes som infusjon, er det nødvendig med et 0,20 eller 0,22 mikron “in-line” polyetersulfon (PES) filter. Når infusjonsoppløsningen er klar, skal den administreres umiddelbart. Infusjonsoppløsningen skal ikke fryses eller ristes under oppbevaring. Aseptisk tilberedt fortynning kan oppbevares opptil 24 timer ved 2 °C - 8 °C.