

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kadcyla 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Kadcyla 160 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Kadcyla 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 100 mg trastuzumabemtansin. Efter rekonstitution indeholder et hætteglas med 5 ml opløsning 20 mg/ml trastuzumabemtansin (se pkt. 6.6).

Kadcyla 160 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 160 mg trastuzumabemtansin. Efter rekonstitution indeholder et hætteglas med 8 ml opløsning 20 mg/ml trastuzumabemtansin (se pkt. 6.6).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 100 mg hætteglas indeholder 1,38 mg natrium og 1,1 mg polysorbat 20.

Hver 160 mg hætteglas indeholder 2,24 mg natrium og 1,7 mg polysorbat 20.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Trastuzumabemtansin er et antistof-lægemiddel-konjugat, der indeholder trastuzumab, et humaniseret IgG1-monoklonalt antistof fremstillet ud fra en cellekultursuspension fra pattedyr (ovarier fra kinesiske hamstre), der via den stabile thioether-linker MCC (4-[N-maleimidomethyl] cyclohexan-1-carboxylat) er kovalent bundet til DM1, en mikrotubulær hæmmer.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt/hvidligt, frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tidlig brystkræft (eBC)

Kadcyla er, som enkeltstof, indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft med invasiv residualsygdom i bryst og/eller lymfekirtler efter neoadjuverende taxan-baseret og HER2-targeteret behandling.

Metastatisk brystkræft (mBC)

Kadcyla er, som enkeltstof, indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positiv, inoperabel, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, som tidligere har været behandlet med trastuzumab og et taxan, separat eller i kombination. Patienterne bør enten:

- tidligere have fået behandling for lokalt fremskreden sygdom eller metastatisk sygdom, eller
- have udviklet sygdomsrecidiv under adjuverende behandling eller inden for seks måneder efter, den adjuverende behandling er afsluttet.

4.2 Dosering og administration

Kadcyla skal ordineres af en læge med erfaring i behandling af kræftpatienter og administreres som intravenøs infusion under supervision af erfarne sundhedspersoner (dvs. klar til at håndtere allergiske/anafylaktiske infusionsreaktioner og med umiddelbar adgang til komplette genoplivningsfaciliteter (se pkt. 4.4)).

Patienter behandlet med trastuzumabemtansin skal have HER2-positiv tumorstatus, defineret som en score på 3 + ved immunhistokemi (IHC) eller en ratio $\geq 2,0$ ved *in situ*-hybridisering (ISH) eller ved fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH) vurderet ved CE-mærket *in vitro*-diagnostisk (IVD) medicinsk udstyr. Hvis CE-mærket IVD-udstyr ikke er tilgængeligt, bør HER2-status vurderes ved en anden valideret test.

For at undgå lægemiddelfejl er det vigtigt at kontrollere hætteglasetiketten for at sikre, at det lægemiddel, der tilberedes og administreres, er Kadcyla (trastuzumabemtansin) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis trastuzumab eller trastuzumab deruxtecan).

Dosering

Anbefalet dosis trastuzumabemtansin er 3,6 mg/kg kropsvægt administreret som intravenøs infusion hver 3. uge (21-dages cyklus).

Den første dosis administreres som 90-minutters intravenøs infusion. Patienterne skal observeres for feber, kulderystelser eller andre infusionsrelaterede reaktioner under infusionen og i mindst 90 minutter efter. Infusionsstedet skal overvåges omhyggeligt for eventuel subkutan infiltration under administrationen. Tilfælde af forsinket epidermal skade eller nekrose efter ekstravasation er blevet observeret efter markedsføring (se pkt. 4.4 og 4.8)

Hvis den foregående infusion var veltolereret, kan efterfølgende doser af trastuzumabemtansin administreres som 30-minutters infusioner. Patienterne skal observeres under infusionen og i mindst 30 minutter efter infusionen.

Hvis patienten udvikler infusionsrelaterede symptomer, skal infusionshastigheden af trastuzumabemtansin nedsættes eller infusionen afbrydes (se pkt. 4.4 og 4.8). I tilfælde af livstruende infusionsreaktioner seponeres trastuzumabemtansin.

Varighed af behandling

Tidlig brystkræft (eBC)

Patienterne skal behandles med i alt 14 behandlingsserier, med mindre der er sygdomsrecidiv eller toksicitet, der ikke kan behandles.

Metastatisk brystkræft (mBC)

Patienterne skal behandles indtil der er sygdomsrecidiv eller toksicitet, der ikke kan behandles.

Dosisændringer

Behandling af symptomgivende bivirkninger kan kræve midlertidig afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af trastuzumabemtansin, som beskrevet i retningslinjerne i teksten samt i tabel 1 og 2.

Dosis af trastuzumabemtansin bør ikke titreres op igen, når den først er reduceret.

Tabel 1 Skema for dosisreduktion

| Skema for dosisreduktion Startdosis er 3,6 mg/kg | Dosis, der skal administreres |
|---|-------------------------------|
| Første dosisreduktion | 3 mg/kg |
| Anden dosisreduktion | 2,4 mg/kg |
| Behov for yderligere dosisreduktion | Behandlingen seponeres |

Tabel 2 Vejledning i dosisændring

| Dosisændringer hos patienter med eBC | | |
|---------------------------------------|--|---|
| Bivirkning | Sværhedsgrad | Behandlingsændring |
| Trombocytopeni | Grad 2-3 på dag for planlagt behandling (25.000 til < 75.000/mm ³) | Giv ikke trastuzumabemtansin før trombocytallet forbedres til ≤ Grad 1 (≥ 75.000/mm ³); herefter behandles ved samme dosisniveau. Hvis en patient har behov for 2 udsættelser på grund af trombocytopeni, kan det overvejes at nedsætte dosis med 1 dosisniveau |
| | Grad 4 på hvilket som helst tidspunkt (< 25.000/mm ³) | Giv ikke trastuzumabemtansin før trombocytallet forbedres til ≤ Grad 1 (≥ 75.000/mm ³); herefter nedsættes dosis med 1 dosisniveau |
| Forhøjet alanintransaminase (ALAT) | Grad 2-3 (> 3,0 til ≤ 20 × øvre normalgrænse på dag for planlagt behandling) | Giv ikke trastuzumabemtansin før ALAT-forhøjelse er forbedret til Grad ≤ 1; herefter nedsættes dosis med 1 dosisniveau |
| | Grad 4 (> 20 × øvre normalgrænse på hvilket som helst tidspunkt) | Seponér trastuzumabemtansin |
| Forhøjet aspartattransaminase (ASAT) | Grad 2 (> 3,0 til ≤ 5 × øvre normalgrænse på dag for planlagt behandling) | Giv ikke trastuzumabemtansin før ASAT-forhøjelse er forbedret til Grad ≤ 1; herefter behandles ved samme dosisniveau |
| | Grad 3 (> 5 til ≤ 20 × øvre normalgrænse på dag for planlagt behandling) | Giv ikke trastuzumabemtansin før ASAT-forhøjelse er forbedret til Grad ≤ 1; herefter nedsættes dosis med 1 dosisniveau |
| | Grad 4 (> 20 × øvre normalgrænse på hvilket som helst tidspunkt) | Seponér trastuzumabemtansin |
| Hyperbilirubinæmi | Total bilirubin > 1,0 til ≤ 2,0 × øvre normalgrænse på dag for planlagt behandling | Giv ikke trastuzumabemtansin før totalbilirubin forbedres til ≤ 1,0 × øvre normalgrænse; herefter nedsættes dosis med 1 dosisniveau |
| | Total bilirubin > 2 × øvre normalgrænse på hvilket som helst tidspunkt | Seponér trastuzumabemtansin |
| Lægemiddelinduceret leverskade (DILI) | Serumtransaminaser > 3 × øvre normalgrænse og samtidigt totalbilirubin > 2 × øvre normalgrænse | Seponér trastuzumabemtansin permanent, hvis der ikke er anden sandsynlig årsag til stigningen i leverenzymmer og bilirubin, fx |

| | | |
|---|---|--|
| | | levermetastaser eller anden samtidig behandling |
| Nodulær regenerativ hyperplasi (NRH) | Alle grader | Seponér trastuzumabemtansin permanent |
| Perifer neuropati | Grad 3-4 | Giv ikke trastuzumabemtansin før forbedring til ≤ Grad 2 |
| Bivirkning | Sværhedsgrad | Behandlingsændring |
| Dysfunktion af venstre ventrikel | LVEF < 45 % | Giv ikke trastuzumabemtansin. Gentag LVEF-vurdering inden for 3 uger. Hvis LVEF < 45 % bekræftes, skal trastuzumabemtansin seponeres |
| | LVEF 45 % til < 50 % og fald er ≥ 10 % point fra baseline* | Giv ikke trastuzumabemtansin. Gentag LVEF-vurdering inden for 3 uger. Hvis LVEF fortsat er < 50 % og ikke er forbedret til < 10 % point fra baseline, skal trastuzumabemtansin seponeres |
| | LVEF 45 % til < 50 % og fald er < 10 % point fra baseline* | Fortsæt behandling med trastuzumabemtansin. Gentag LVEF-vurdering inden for 3 uger |
| | LVEF ≥ 50 % | Fortsæt behandling med trastuzumabemtansin |
| Hjertesvigt | Symptomatisk hjertesvigt, Grad 3-4 LVSD eller Grad 3-4 hjertesvigt eller Grad 2 hjertesvigt ledsaget af LVEF < 45 % | Seponér trastuzumabemtansin |
| Lungetoksicitet | Interstitiel lungesygdom (ILS) eller pneumonitis | Seponér trastuzumabemtansin permanent |
| Strålepneumonitis | Grad 2 | Seponér trastuzumabemtansin, hvis tilstanden ikke forsvinder ved standardbehandling |
| | Grad 3-4 | Seponér trastuzumabemtansin |
| Dosisændringer hos patienter med mBC | | |
| Bivirkning | Sværhedsgrad | Behandlingsændring |
| Trombocytopeni | Grad 3 (25.000 til < 50.000/mm ³) | Giv ikke trastuzumabemtansin før trombocytallet forbedres til ≤ Grad 1 (≥ 75.000/mm ³); herefter behandles ved samme dosisniveau |
| | Grad 4 (< 25.000/mm ³) | Giv ikke trastuzumabemtansin før trombocytallet forbedres til ≤ Grad 1 (≥ 75.000/mm ³); herefter nedsættes dosis med 1 dosisniveau |
| Forhøjede transaminaser (ASAT/ALAT) | Grad 2 (> 2,5 til ≤ 5 × øvre normalgrænse) | Giv samme dosisniveau |
| | Grad 3 (> 5 til ≤ 20 × øvre normalgrænse) | Giv ikke trastuzumabemtansin før ASAT/ALAT forbedres til Grad ≤ 2; |

| | | |
|---------------------------------------|---|--|
| | | herefter nedsættes dosis med 1 dosisniveau |
| | Grad 4 ($> 20 \times$ øvre normalgrænse) | Seponér trastuzumabemtansin |
| Bivirkning | Sværhedsgrad | Behandlingsændring |
| Hyperbilirubinæmi | Grad 2 ($> 1,5$ til $\leq 3 \times$ øvre normalgrænse) | Giv ikke trastuzumabemtansin før total-bilirubin forbedres til Grad ≤ 1 ; herefter behandles ved samme dosisniveau |
| | Grad 3 (> 3 til $\leq 10 \times$ øvre normalgrænse) | Giv ikke trastuzumabemtansin før total-bilirubin forbedres til Grad ≤ 1 ; herefter nedsættes dosis med 1 dosisniveau |
| | Grad 4 ($> 10 \times$ øvre normalgrænse) | Seponér trastuzumabemtansin |
| Lægemiddelinduceret leverskade (DILI) | Serumtransaminaser $> 3 \times$ øvre normalgrænse og samtidigt total-bilirubin $> 2 \times$ øvre normalgrænse | Seponér trastuzumabemtansin permanent, hvis der ikke er anden sandsynlig årsag til stigningen i leverenzymmer og bilirubin, fx levermetastaser eller anden samtidig behandling |
| Nodulær regenerativ hyperplasi (NRH) | Alle grader | Seponér trastuzumabemtansin permanent |
| Dysfunktion af venstre ventrikel | Symptomatisk hjertesvigt | Seponér trastuzumabemtansin |
| | LVEF < 40 % | Giv ikke trastuzumabemtansin. Gentag LVEF-vurdering inden for 3 uger. Hvis LVEF < 40 % bekræftes, seponeres trastuzumabemtansin |
| | LVEF 40 % til ≤ 45 % og fald er ≥ 10 % point fra baseline | Giv ikke trastuzumabemtansin. Gentag LVEF-vurdering inden for 3 uger. Hvis LVEF ikke forbedres til inden for 10 % point fra baseline, seponeres trastuzumabemtansin. |
| | LVEF 40 % til ≤ 45 % og fald er < 10 % point fra baseline | Fortsæt behandling med trastuzumabemtansin. Gentag LVEF-vurdering inden for 3 uger |
| | LVEF > 45 % | Fortsæt behandling med trastuzumabemtansin |
| Perifer neuropati | Grad 3-4 | Giv ikke trastuzumabemtansin før forbedring til \leq Grad 2 |
| Lungetoksicitet | Interstitiel lungesygdom (ILS) eller pneumonitis | Seponér trastuzumabemtansin permanent |

ALAT = alanintransaminase; ASAT = aspartattransaminase, LVEF = venstre ventrikels uddrivningsfraktion, LVSD = systolisk dysfunktion af venstre ventrikel

*Inden påbegyndelse af behandling med trastuzumabemtansin.

Forsinket eller glemt dosis

Hvis en planlagt dosis glemmes, skal den gives så hurtigt som muligt og ikke vente til næste planlagte cyklus. Herefter justeres behandlingsskemaet, så det igen passer med et 3-ugers interval mellem doserne. Den næste dosis bør gives i overensstemmelse med doseringsanbefalingerne ovenfor.

Perifer neuropati

Trastuzumabemtansin skal afbrydes midlertidigt hos patienter, der oplever Grad 3 eller 4 perifer neuropati, indtil denne er svundet til \leq Grad 2. Ved genoptagelse af behandling kan dosisreduktion i overensstemmelse med dosisreduktionsskemaet overvejes (se tabel 1).

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter ≥ 65 år. Data er utilstrækkelige til at vurdere sikkerhed og virkning hos patienter ≥ 75 år pga. begrænsede data i denne subgruppe. For patienter ≥ 65 år viste en subgruppeanalyse med 345 patienter fra studie MO28231 dog en tendens til hyppigere forekomst af Grad 3, 4 og 5 bivirkninger, alvorlige bivirkninger og bivirkninger der medfører seponering/afbrydelse af behandlingen, men med en lignende forekomst af bivirkninger af Grad 3 og derover, klassificeret som behandlingsrelateret.

Populationsfarmakokinetiske analyser tyder på, at alder ikke har klinisk relevant effekt på trastuzumabemtansins farmakokinetik (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Justering af startdosis er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). På grund af utilstrækkelige data er det ikke klarlagt, om dosisjustering er nødvendig hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og patienter med svært nedsat nyrefunktion bør derfor monitoreres omhyggeligt.

Nedsat leverfunktion

Justering af startdosis er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Trastuzumabemtansin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Behandling af patienter med nedsat leverfunktion bør ske med forsigtighed, da det er observeret, at trastuzumabemtansin er levertoksisk (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt, da det ikke er relevant at anvende trastuzumabemtansin i den pædiatriske population på indikationen brystkræft.

Administration

Kadcyla er til intravenøs anvendelse. Trastuzumabemtansin skal rekonstitueres og fortyndes af sundhedspersonale og administreres som intravenøs infusion. Det må ikke administreres som intravenøs stød- eller bolus.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

For at bedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede lægemiddels handelsnavn og batchnummer altid registreres (eller angives) tydeligt i patientjournalen.

For at undgå lægemiddelfejl er det vigtigt at kontrollere hætteglasetiketten for at sikre, at det lægemiddel, der tilberedes og administreres, er Kadcylla (trastuzumabemtansin) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis trastuzumab eller trastuzumab deruxtecan).

Trombocytopeni

Trombocytopeni eller lave trombocytværdier var en hyppigt indberettet bivirkning ved behandling med trastuzumabemtansin og var i kliniske studier den bivirkning, der hyppigst medførte seponering, dosisreduktion og afbrydelse af dosis (se pkt. 4.8). I kliniske studier var forekomsten og sværhedsgraden af trombocytopeni højere hos asiatiske patienter (se pkt. 4.8).

Det anbefales at monitorere trombocytværdier inden hver dosis trastuzumabemtansin. Patienter med trombocytopeni ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) og patienter i antikoagulationsbehandling (fx warfarin, heparin, lavmolekylære hepariner) skal monitoreres tæt under behandling med trastuzumabemtansin. Trastuzumabemtansin er ikke undersøgt hos patienter med trombocytværdier $\leq 100.000/\text{mm}^3$ inden behandlingsstart. Hvis trombocytallet er faldet svarende til trombocytopeni Grad 3 eller derover ($< 50.000/\text{mm}^3$), må trastuzumabemtansin ikke administreres, før trombocytallet er forbedret til Grad 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) (se pkt. 4.2)

Blødning

Der er indberettet tilfælde af blødninger ved trastuzumabemtansin-behandling, herunder blødninger i centralnervesystemet, luftvejene og mave-tarm-kanalen. Nogle af disse blødninger var dødelige. I nogle af de observerede tilfælde havde patienterne trombocytopeni eller var også i antikoagulant eller antitrombotisk behandling, mens der i andre tilfælde ikke var yderligere kendte risikofaktorer. Vær forsigtig ved samtidig brug af disse lægemidler og overvej yderligere monitorering, når samtidig anvendelse er medicinsk indiceret.

Levertoksicitet

Levertoksicitet, primært i form af asymptomatiske stigninger i aminotransferaser (Grad 1-4 transaminitis), er observeret i kliniske studier med trastuzumabemtansin behandling (se pkt. 4.8). Aminotransferasestigninger var generelt forbigående med maksimal stigning på dag 8 efter administration og efterfølgende bedring til Grad 1 eller mindre inden næste cyklus. Der er også observeret en kumulativ effekt på aminotransferaser (andelen af patienter med Grad 1-2 ALAT/ASAT-afvigelse øges med antallet af serier).

Patienter med forhøjede aminotransferaser oplevede i størstedelen af tilfældene forbedring til Grad 1 eller normalværdi inden for 30 dage efter sidste dosis trastuzumabemtansin (se pkt. 4.8).

Der er set svære lever- og galdeforstyrrelser, herunder nodulær regenerativ hyperplasi af leveren og nogle med dødelig udgang, på grund af lægemiddelinduceret leverskade hos patienter behandlet med trastuzumabemtansin. De observerede tilfælde kan have været påvirket af co-morbiditet og/eller samtidig behandling med andre lægemidler med kendt levertoksisk potentiale.

Leverfunktionen skal monitoreres inden behandlingsstart og inden hver enkelt dosis. Patienter med forhøjet *baseline*-ALAT (f.eks. pga. levermetastaser) kan være disponeret for leverskade med højere risiko for hepatiske bivirkninger af Grad 3-5 eller forhøjede værdier af leverfunktionsundersøgelser. Dosisreduktion eller seponering i forbindelse med stigning i aminotransferaser og total-bilirubin er specificeret i pkt. 4.2.

Der er identificeret tilfælde af nodulær regenerativ hyperplasi af leveren i leverbiopsier fra patienter behandlet med trastuzumabemtansin. Nodulær regenerativ hyperplasi er en sjælden leversygdom karakteriseret ved udbredt benign omdannelse af leverparenkym til små regenerative noduli. Nodulær regenerativ hyperplasi kan medføre non-cirrotisk portal hypertension. Diagnosen nodulær regenerativ hyperplasi kan kun bekræftes histologisk. Nodulær regenerativ hyperplasi bør overvejes hos alle patienter med kliniske symptomer på portal hypertension og/eller cirrose-lignende mønster ved CT-scanning af leveren, men med normale aminotransferaser og ingen andre cirrose-manifestationer. Hvis nodulær regenerativ hyperplasi diagnosticeres, skal trastuzumabemtansin seponeres permanent.

Trastuzumabemtansin er ikke undersøgt hos patienter med serum-aminotransferaser $>2,5 \times$ øvre normalgrænse eller total-bilirubin $>1,5 \times$ øvre normalgrænse inden behandlingsstart. Hos patienter med serum-aminotransferaser $>3 \times$ øvre normalgrænse og samtidigt total-bilirubin $>2 \times$ øvre normalgrænse skal behandlingen seponeres permanent. Behandling af patienter med nedsat leverfunktion skal ske med forsigtighed (se pkt. 4.2 og 5.2).

Neurotoksicitet

Der er indberettet tilfælde af perifer neuropati, primært Grad 1 og hyppigst sensorisk, i kliniske studier med trastuzumabemtansin. Metastatiske brystkræft-patienter med Grad ≥ 3 og tidlig brystkræft-patienter med Grad ≥ 2 perifer neuropati ved *baseline* blev ekskluderet fra de kliniske studier. Behandling med trastuzumabemtansin skal midlertidigt afbrydes hos patienter med Grad 3 eller 4 perifer neuropati indtil symptomerne ophører eller forbedres til \leq Grad 2. Patienter skal monitoreres løbende for tegn eller symptomer på neurotoksicitet.

Dysfunktion af venstre ventrikel

Patienter behandlet med trastuzumabemtansin har øget risiko for at udvikle dysfunktion af venstre ventrikel. Der er set venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF) $< 40 \%$ hos patienter behandlet med trastuzumabemtansin, og symptomatisk hjertesvigt er derfor en potentiel risiko (se pkt. 4.8). Generelle risikofaktorer for kardiale bivirkninger, og de, der er identificeret i brystkræftstudier med trastuzumab som adjuverende behandling, inkluderer stigende alder (> 50 år), lav LVEF ved *baseline* ($< 55 \%$), lav LVEF inden eller efter adjuverende behandling med paclitaxel, tidligere eller samtidig brug af antihypertensiva, tidligere behandling med et antracyclin og højt BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Der bør udføres standardtest af hjertefunktion (ekkokardiogram eller isotopkardiografi (MUGA-scanning)) inden behandlingsstart samt med jævne mellemrum (fx hver 3. måned) under behandlingen. I tilfælde af dysfunktion af venstre ventrikel bør dosering udsættes eller behandlingen seponeres, hvis nødvendigt (se pkt. 4.2). I de kliniske studier havde patienterne LVEF $\geq 50 \%$ ved *baseline*. Patienter med hjertesvigt i anamnesen, alvorlig, behandlingskrævende kardiell arytmi, myokardieinfarkt i anamnesen eller ustabil angina inden for 6 måneder efter randomisering eller aktuell hviledyspnø på grund af fremskreden malignitet blev udelukket fra de kliniske studier. Der blev observeret tilfælde af fald i LVEF $> 10 \%$ fra *baseline* og/eller hjertesvigt i et observationsstudie (BO39807) med metastatiske brystkræft (mBC) patienter med LVEF på 40-49 % ved *baseline* i almindelig klinisk praksis. Beslutningen om at administrere trastuzumabemtansin hos mBC patienter med lav LVEF bør kun foretages efter nøje *risk/benefit*-vurdering, og hjertefunktion hos disse patienter skal nøje overvåges (se pkt. 4.8).

Lungetoksicitet

Der er i kliniske studier med trastuzumabemtansin indberettet tilfælde af interstitiel lungesygdom, herunder pneumonitis, hvoraf nogle har medført akut lungesvigt eller haft dødelig udgang (se pkt. 4.8). Symptomerne omfatter dyspnø, hoste, træthed og lungeinfiltrater.

Det anbefales at seponere behandlingen med trastuzumabemtansin permanent hos patienter, der diagnosticeres med interstitiel lungesygdom eller pneumonitis, bortset fra strålepneumonitis ved adjuverende behandling, hvor trastuzumabemtansin skal seponeres permanent ved \geq Grad 3 eller ved Grad 2, hvis der ikke er respons på standardbehandling (se pkt. 4.2).

Patienter med hviledyspnø på grund af komplikationer fra fremskreden malignitet og/eller co-morbiditet, og som samtidig får strålebehandling af lungerne, kan have øget risiko for pulmonale bivirkninger.

Infusionsrelaterede reaktioner

Behandling med trastuzumabemtansin er ikke undersøgt hos patienter, der har fået seponeret trastuzumab permanent på grund af infusionsrelaterede reaktioner; behandling af disse patienter frarådes. Patienterne skal observeres tæt for infusionsrelaterede reaktioner, særligt under den første infusion.

Der er indberettet infusionsrelaterede reaktioner (på grund af cytokinfrigørelse), karakteriseret ved en eller flere af følgende symptomer: ansigtsrødme, kulderystelser, feber, dyspnø, hypotension, hvæsende vejrtrækning, bronkospasme samt takykardi. Generelt var disse symptomer ikke alvorlige (se pkt. 4.8). Hos de fleste patienter forsvandt disse reaktioner i løbet af adskillige timer til en dag efter, infusionen var afsluttet. Hos patienter med svære infusionsrelaterede reaktioner bør behandlingen afbrydes, indtil symptomerne er forsvundet. Eventuel genoptagelse af behandlingen kan overvejes på basis af en klinisk vurdering af reaktionens sværhedsgrad. Ved en livstruende infusionsrelateret reaktion skal behandlingen seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Overfølsomhedsreaktioner

Trastuzumabemtansin er ikke undersøgt hos patienter, hvor trastuzumab er seponeret permanent på grund af overfølsomhed; trastuzumabemtansin frarådes til disse patienter.

Patienterne skal observeres nøje for overfølsomheds-/allergiske reaktioner, som kan manifestere sig klinisk på samme måde som en infusionsrelateret reaktion. Der er observeret alvorlige, anafylaktiske reaktioner i kliniske studier med trastuzumabemtansin. Lægemidler til behandling af sådanne reaktioner samt akutudstyr skal være umiddelbart tilgængelige. I tilfælde af en reel allergisk reaktion (hvor reaktionen bliver alvorligere ved efterfølgende infusioner), skal trastuzumabemtansin seponeres permanent.

Reaktioner på injektionsstedet

Ekstravasation af trastuzumabemtansin under intravenøs injektion kan medføre lokale smerter. Der kan undtagelsesvis forekomme tilfælde af svære læsioner i vævet og epidermal nekrose. Ved ekstravasation skal infusionen straks standses, og patienten skal kontrolleres regelmæssigt, da nekrose kan forekomme inden for dage til uger efter infusion.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 1,1 mg polysorbat 20 i hver 100 mg hætteglas og 1,7 mg polysorbat 20 i hver 160 mg hætteglas. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis og er dermed i det væsentlige 'natriumfrit'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier.

In vitro metaboliseringsstudier med humane levermikrosomer tyder på, at DM1, en komponent i trastuzumabemtansin, primært metaboliseres af CYP3A4 og i mindre omfang af CYP3A5. Samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere (fx ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin og voriconazol) og trastuzumabemtansin bør undgås på grund af risiko for øget DM1-eksponering og toksicitet. Alternativt lægemiddel uden eller med minimalt CYP3A4-hæmmende potentiale bør overvejes. Hvis samtidig brug af en potent CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, kan det overvejes at udsætte trastuzumabemtansin-behandlingen, indtil den potente CYP3A4-hæmmer er ude af blodet (ca. 3 halveringstider for hæmmeren), hvis dette er muligt. Hvis en potent CYP3A4-hæmmer administreres samtidig, og trastuzumabemtansin ikke kan udsættes, skal patienten monitoreres omhyggeligt for bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Prævention til mænd og kvinder

Fertile kvinder skal anvende sikker prævention under behandlingsforløbet med trastuzumabemtansin og i 7 måneder efter sidste dosis. Mandlige patienter eller deres kvindelige partner skal ligeledes anvende sikker prævention.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af trastuzumabemtansin til gravide kvinder. Trastuzumab, en komponent i trastuzumabemtansin, kan forårsage fosterskader eller fosterdød, hvis det administreres til en gravid kvinde. Der er efter markedsføring indberettet tilfælde af oligohydramnios, nogle forbundet med dødelig lungehypoplasi, hos gravide kvinder behandlet med trastuzumab. Dyrestudier med maytansin, et stof, som er tæt beslægtet med DM1 og af samme maytansinoidklasse, tyder på, at DM1, den mikrotubulærhæmmende cytotoxiske komponent i trastuzumabemtansin, kan forventes at være såvel teratogen som embryotoksisk (se pkt. 5.3).

Administration af trastuzumabemtansin til gravide kvinder frarådes, og kvindelige patienter bør informeres om risikoen for fosterskader, inden de bliver gravide, og om straks at kontakte lægen, hvis de bliver gravide. Hvis en gravid kvinde behandles med trastuzumabemtansin, anbefales tæt monitorering ved et multidisciplinært team.

Amning

Det vides ikke, om trastuzumabemtansin udskilles i humanmælk. Da mange lægemidler udskilles i humanmælk, og da der er risiko for alvorlige bivirkninger hos det ammede barn, bør kvinder holde op med at amme, inden behandling med trastuzumabemtansin påbegyndes. Amning kan påbegyndes 7 måneder efter, behandlingen er afsluttet.

Fertilitet

Der er ikke gennemført studier af reproduktions- eller udviklingstoksicitet med trastuzumabemtansin.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Trastuzumabemtansin påvirker kun i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Betydningen af indberettede bivirkninger som fx træthed, hovedpine, svimmelhed og sløret syn på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner er ukendt. Patienter, der oplever infusionsrelaterede reaktioner (rødme, rysteanfald, feber, dyspnø, hypotension, hvæsen, bronkospasme og takykardi), bør informeres om ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhed af trastuzumabemtansin er evalueret hos 2.611 brystkræftpatienter i kliniske studier. I denne patientpopulation var:

- de hyppigste alvorlige bivirkninger (> 0,5 % af patienterne) var blødning, feber, trombocytopeni, dyspnø, abdominalsmerter, muskuloskeletale smerter og opkastning.
- de hyppigste bivirkninger (≥ 25 %) var kvalme, træthed, muskuloskeletale smerter, blødning, hovedpine, transaminaseforhøjelser trombocytopeni og perifer neuropati. De fleste af de indberettede bivirkninger var af sværhedsgrad 1 eller 2.
- de hyppigste NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad ≥ 3 bivirkninger (> 2 %) var trombocytopeni, forhøjede aminotransferaser, anæmi, neutropeni, træthed og hypokaliæmi.

Skema over bivirkninger

De bivirkninger, der er indberettet fra de 2.611 patienter behandlet med trastuzumabemtansin, vises i tabel 3. Bivirkningerne angives i overensstemmelse med MedDRAs systemorganklasse og frekvenser. Frekvenser defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra nuværende data). Bivirkningerne vises med faldende alvorlighedsgrad inden for hver frekvens og systemorganklasse. NCI-CTCAE er anvendt til vurdering af toksicitet i forbindelse med indberetning af bivirkningerne.

Tabel 3 Skema over bivirkninger hos patienter behandlet med trastuzumabemtansin i kliniske studier

| Systemorganklasse | Frekvens | Bivirkninger |
|---|------------------|---|
| Infektioner og parasitære sygdomme | Meget almindelig | Urinvejsinfektion |
| Blod og lymfesystem | Meget almindelig | Trombocytopeni, anæmi |
| | Almindelig | Neutropeni, leukopeni |
| Immunsystemet | Almindelig | Lægemedelloverfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | Hypokaliæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Meget almindelig | Søvnløshed |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Perifer neuropati, hovedpine |
| | Almindelig | Svimmelhed, smagsforstyrrelser, svækket hukommelse |
| Øjne | Almindelig | Tørre øjne, konjunktivitis, sløret syn, tåreflåd |
| Hjerte | Almindelig | Dysfunktion af venstre ventrikel |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Blødning |
| | Almindelig | Hypertension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget almindelig | Epistaxis, hoste, dyspnø |
| | Ikke almindelig | Pneumonitis |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Stomatitis, diarré, opkastning, kvalme, obstipation, mundtørhed, abdominalsmerter |
| | Almindelig | Dyspepsi, gingivalblødning |
| Lever og galdeveje | Meget almindelig | Aminotransferase-stigninger |
| | Almindelig | Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet bilirubin i blodet |
| | Ikke almindelig | Levertoksicitet, nodulær regenerativ hyperplasi, portal hypertension |
| | Sjælden | Leversvigt |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Udslæt, pruritus, alopeci, negleproblemer, palmoplantar erythroderma, urticaria |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget almindelig | Smerter i bevægeapparatet, artralgi, myalgi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Træthed, feber, asteni |
| | Almindelig | Perifert ødem, kuldegysninger |
| | Ikke almindelig | Ekstravasation ved injektionsstedet |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Almindelig | Infusionsrelaterede reaktioner |
| | Ikke almindelig | Stråle-pneumonitis |

I tabel 3 præsenteres samlede data fra den overordnede behandlingsperiode i mBC-studierne (N = 1.871; median for antal trastuzumabemtansin-serier var 10) og i KATHERINE (N = 740; median for antal serier var 14).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Trombocytopeni

Der er indberettet trombocytopeni eller nedsat trombocytaltal hos 24,9 % af patienterne i kliniske mBC-studier med trastuzumabemtansin. Trombocytopeni var den bivirkning, der hyppigst medførte seponering af trastuzumabemtansin (2,6 %). Trombocytopeni blev indberettet hos 28,6 % af patienterne med eBC i kliniske studier med trastuzumabemtansin og var den hyppigst indberettede bivirkning i alle grader samt Grad ≥ 3 . Trombocytopeni var den bivirkning, der hyppigst medførte behandlingsseponering (4,2 %), dosisafbrydelse og dosisreduktion. Størstedelen af patienterne havde Grad 1 eller 2 bivirkninger ($\geq 50.000/\text{mm}^3$) med laveste værdi omkring dag 8. Tilstanden var generelt forbedret til Grad 0 eller 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) ved næste planlagte behandling. I de kliniske studier var forekomsten og sværhedsgraden af trombocytopeni højere hos patienter af asiatisk etnicitet. Forekomst af Grad 3 og 4 bivirkninger ($< 50.000/\text{mm}^3$) var 8,7 % hos mBC-patienter behandlet med trastuzumabemtansin og 5,7 % hos eBC-patienter, uafhængig af etnicitet. Vedrørende dosisændring i tilfælde af trombocytopeni, se pkt. 4.2 og 4.4.

Blødning

Der er i kliniske studier med mBC-patienter indberettet blødningshændelser hos 34,8 % af patienterne behandlet med trastuzumabemtansin, og forekomsten af svære blødningshændelser (Grad ≥ 3) var 2,2 %. Blandt patienter med eBC blev der indberettet blødningshændelser hos 29,2 % af patienterne og forekomsten af svære blødningshændelser (Grad ≥ 3) var 0,4 %, inklusive én hændelse af Grad 5. I nogle af de observerede tilfælde havde patienterne trombocytopeni eller var i samtidig antikoagulerende eller antitrombotisk behandling, mens der i andre tilfælde ikke var yderligere kendte risikofaktorer. Der er observeret dødelige blødningshændelser i såvel mBC- som eBC-gruppen.

Forhøjede aminotransferaser (ASAT/ALAT)

Der er i kliniske studier observeret stigning i serum-aminotransferase (Grad 1-4) under behandling med trastuzumabemtansin (se pkt. 4.4). Stigningen i aminotransferaser var generelt forbigående. Der er observeret en kumulativ effekt af trastuzumabemtansin på aminotransferaser, som generelt rettede sig efter at behandling blev seponeret. Der er indberettet aminotransferase-stigninger hos 24,2 % af patienterne i kliniske studier med mBC-patienter. Der er indberettet ASAT- og ALAT-forhøjelser Grad 3 og 4 hos henholdsvis 4,2 % og 2,7 % af patienterne med mBC; disse forekom sædvanligvis i de første behandlingscykluser (1-6). Forhøjede transaminaser var indberettet hos 32,6 % af patienterne med eBC. Transaminaseforhøjelser svarende til Grad 3 og 4 var indberettet hos 1,6 % af patienterne med eBC. Generelt var leverbivirkninger Grad ≥ 3 ikke forbundet med et dårligt klinisk resultat; ved opfølgning havde efterfølgende værdier tendens til at vise forbedring til niveauer, der gjorde, at patienten kunne fortsætte i studiet og få studiebehandling ved samme eller reduceret dosis. Der sås ingen sammenhæng mellem trastuzumabemtansin-eksponering (AUC), maksimal serumkoncentration af trastuzumabemtansin (C_{max}), total trastuzumab-eksponering (AUC) eller C_{max} af DM1 og aminotransferase-stigninger. Vedrørende dosisreduktion på grund af aminotransferase-stigninger, se pkt. 4.2 og 4.4.

Dysfunktion af venstre ventrikel

Dysfunktion af venstre ventrikel indberettedes hos 2,2 % af patienterne i kliniske mBC-studier med trastuzumabemtansin. I størstedelen af tilfældene var bivirkningen asymptomatisk Grad 1 eller 2 fald i LVEF. Grad 3 eller 4 tilfælde indberettedes hos 0,4 % af patienterne med mBC. I et observationsstudie (BO39807) oplevede ca. 22 % (7 patienter ud af 32) af mBC patienterne i begyndende behandling med trastuzumabemtansin et fald i LVEF på > 10 % fra *baseline* og/eller hjertesvigt. Disse patienter havde LVEF på 40-49 % ved *baseline* og de fleste havde andre kardiovaskulære risikofaktorer. Dysfunktion af venstre ventrikel sås hos 3,0 % af patienterne med eBC, i Grad 3 hos 0,5 % af patienterne og ingen hændelser af højere grad. For dosisændringer i tilfælde af fald i LVEF, se tabel 2 i pkt. 4.2 og se pkt. 4.4.

Perifer neuropati

Der er indberettet perifer neuropati, primært i Grad 1 og mest sensorisk, i kliniske studier med trastuzumabemtansin. Hos patienter med mBC var den samlede forekomst af perifer neuropati 29,0 % og 8,6 % for Grad ≥ 2 . Hos patienter med eBC var den samlede forekomst af perifer neuropati 32,0 % og 10,1 % for Grad ≥ 2 .

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner karakteriseres ved en eller flere af følgende symptomer: ansigtsrødme, kulderystelser, feber, dyspnø, hypotension, hvæsende vejrtrækning, bronkospasme og takykardi. Infusionsrelaterede reaktioner indberettedes hos 4,0 % af patienterne i kliniske mBC-studier med trastuzumabemtansin. Seks af reaktionerne var Grad 3, og der var ingen Grad 4-reaktioner. Der sås infusionsrelaterede reaktioner hos 1,6 % af patienterne med eBC; ingen af hændelserne var af Grad 3 eller 4. Infusionsrelaterede reaktioner forsvandt i løbet af adskillige timer til en dag, efter infusion var afsluttet. Der sås ingen dosissammenhæng i de kliniske studier. Vedrørende dosisændring i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner, se pkt. 4.2 og 4.4.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er indberettet overfølsomhed hos 2,6 % af patienterne i kliniske mBC-studier med trastuzumabemtansin; der er indberettet en Grad 3 og en Grad 4-reaktion. Overfølsomhed var indberettet hos 2,7 % af patienterne med eBC; 0,4 % af patienterne havde hændelser svarende til Grad 3, og ingen hændelser af højere grad. Overordnet var størstedelen af overfølsomhedsreaktionerne lette eller moderate i sværhedsgrad og forsvandt ved behandling. Vedrørende dosisændring i tilfælde af overfølsomhedsreaktioner, se pkt. 4.2 og 4.4.

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er der med trastuzumabemtansin risiko for immunrespons. I alt 1.243 patienter fra 7 kliniske studier er ved forskellige målepunkter testet for anti-lægemiddel-antistofrespons (ADA) på trastuzumabemtansin. Efter dosering af trastuzumabemtansin blev 5,1% (64/1.243) af patienterne testet positive for anti-trastuzumabemtansin-antistoffer ved én eller flere målinger. I fase I- og fase II-studier blev 6,4 % (24/376) af patienterne testet positive for anti-trastuzumabemtansin-antistoffer. I EMILIA-studiet (TDM4370g/BO21977) blev 5,2 % (24/466) af patienterne testet positive for anti-trastuzumabemtansin-antistoffer, hvoraf 13 også var positive for neutraliserede antistoffer. I KATHERINE-studiet (BO27938) blev 4,0 % (16/401) af patienterne testet positive for anti-trastuzumabemtansin-antistoffer, hvoraf 5 også var positive for neutraliserende antistoffer. På grund af den lave forekomst af anti-lægemiddelantistoffer, er virkningen af disse antistoffer på trastuzumabemtansins farmakokinetik, farmakodynamik, sikkerhed og/eller effektivitet ikke kendt.

Ekstravasation

Reaktioner sekundært til ekstravasation er observeret i kliniske studier med trastuzumabemtansin. Reaktionerne var sædvanligvis lette eller moderate og omfattede erytem, ømhed, hudirritation, smerter eller hævelse på infusionsstedet. Reaktionerne forekommer hyppigst inden for 24 timer efter infusionen. Efter markedsføring er der undtagelsesvist set tilfælde af epidermal skade eller nekrose efter ekstravasation inden for dage til uger efter infusion. Der kendes endnu ingen specifik behandling af trastuzumabemtansinekstravasation (se pkt. 4.4).

Laboratorieafvigelse

Tabel 4 og 5 viser laboratorieafvigelse observeret hos patienter behandlet med trastuzumabemtansin i de kliniske studier TDM4370g/BO21977/EMILIA og studie BO27938/KATHERINE.

Tabel 4 Laboratorieafvigelser observeret hos patienter behandlet med trastuzumabemtansin i studie TDM4370g/BO21977/EMILIA

| Parameter | Trastuzumabemtansin (N = 490) | | |
|------------------------|-------------------------------|------------|-----------|
| | Alle grader (%) | Grad 3 (%) | Grad 4(%) |
| Lever | | | |
| Forhøjet bilirubin | 21 | < 1 | 0 |
| Forhøjet ASAT | 98 | 8 | < 1 |
| Forhøjet ALAT | 82 | 5 | < 1 |
| Blod | | | |
| Nedsat trombocytal | 85 | 14 | 3 |
| Nedsat hæmoglobin | 63 | 5 | 1 |
| Nedsat neutrofilocytal | 41 | 4 | < 1 |
| Kalium | | | |
| Nedsat kalium | 35 | 3 | < 1 |

Tabel 5 Laboratorieafvigelser observeret hos patienter behandlet med trastuzumabemtansin i studie BO27938/KATHERINE

| Parameter | Trastuzumabemtansin (N = 740) | | |
|-------------------------|-------------------------------|------------|------------|
| | Alle grader % | Grad 3 (%) | Grad 4 (%) |
| Lever | | | |
| Forhøjet bilirubin | 11 | 0 | 0 |
| Forhøjet ASAT | 79 | < 1 | 0 |
| Forhøjet ALAT | 55 | < 1 | 0 |
| Blod | | | |
| Fald i trombocytter | 51 | 4 | 2 |
| Fald i hæmoglobin | 31 | 1 | 0 |
| Fald i neutrofilocytter | 24 | 1 | 0 |
| Kalium | | | |
| Fald i kalium | 26 | 2 | < 1 |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af *benefit/risk*-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V*](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen kendt antidot mod overdosering med trastuzumabemtansin. I tilfælde af overdosis skal patienten monitoreres nøje for bivirkninger og relevant symptomatisk behandling institueres. Der har været indberetninger om overdosering med trastuzumabemtansin, oftest forbundet med trombocytopeni, og der har været ét dødsfald. I dette tilfælde fik patienten ved en fejl trastuzumabemtansin 6 mg/kg og døde ca. 3 uger efter overdoseringen. Årsagssammenhæng med trastuzumabemtansin er ikke påvist.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske og immunmodulerende stoffer, antineoplastiske stoffer, monoclonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, HER2-hæmmere, ATC-kode: L01FD03

Virkningsmekanisme

Kadcyla, trastuzumabemtansin, er et HER-2-antistof-lægemiddel-konjugat, der indeholder det humaniserede anti-HER2-IgG1, trastuzumab, der via den stabile thioether-linker MCC (4-[N-maleimidomethyl]-cyclohexan-1-carboxylat) er kovalent bundet til den mikrotubulære hæmmer DM1 (et maytansinderivat). Emtansin refererer til MCC-DM1-komplekset. I gennemsnit konjugeres 3,5 DM1-molekyler til ét trastuzumabmolekyle.

Når DM1 konjugeres til trastuzumab, opnås selektivitet for den cytotoxiske agent for tumorceller med HER2-overekspression, hvilket øger den intracellulære afgivelse af DM1 direkte til de maligne celler. Efter binding til HER2 gennemgår trastuzumabemtansin en receptor-medieret internalisering og efterfølgende lysosomedbrydning, hvorved DM1-holdige cytotoxiske katabolitter (primært lysin-MCC-DM1) frigives.

Trastuzumabemtansin har samme virkningsmekanisme som henholdsvis trastuzumab og DM1:

- Trastuzumabemtansin bindes ligesom trastuzumab til domæne IV i det HER2-ekstracellulære domæne (ECD) såvel som til Fc γ -receptorer og komplement-C1q. Derudover hæmmer trastuzumabemtansin, ligesom trastuzumab, afstødning af HER2-ECD, hæmmer signaler gennem fosfatidylinositol-3-kinase- (PI3-K) signalvejen og medierer antistof-afhængig, cellemedieret cytotoxicitet (ADCC) i humane brystkræftceller med overekspression af HER2.
- DM1, den cytotoxiske komponent i trastuzumabemtansin, bindes til tubulin. Ved at hæmme tubulinpolymerisation bremser såvel DM1 og trastuzumabemtansin cellerne i G2/M-fasen af cellecyklus, hvilket i sidste ende medfører apoptotisk celledød. Resultater fra *in vitro* cytotoxiske analyser viser, at DM1 er 20-200 gange mere potent end taxaner og vinca-alkaloider.
- MCC-linkeren er designet til at begrænse systemisk frigørelse og øger målrettet afgivelse af DM1, hvilket er påvist ved meget lave niveauer af frit DM1 i plasma.

Klinisk effekt

Tidlig brystkræft

BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) er et randomiseret, multicenter, åbent studie med 1.486 patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft med invasiv residueltumor (patienter som ikke havde opnået fuldstændigt patologisk respons (pCR)) i bryst og/eller de aksillære lymfekirtler efter færdiggørelse af præ-operativ systemisk behandling inkluderende kemoterapi og HER2-rettet behandling. Patienterne kunne have fået mere end én HER2-rettet behandling. Patienterne fik strålebehandling og/eller hormonterapi samtidig med forsøgsbehandlingen i overensstemmelse med lokale retningslinjer. Der blev taget biopsier fra brysttumoren med henblik på at påvise HER2-overekspression, defineret som et 3+ IHC- eller ISH-amplifikationsratio $\geq 2,0$, bestemt ved centralt laboratorium. Patienterne blev randomiseret (1:1) til trastuzumab eller trastuzumabemtansin. Randomiseringen var stratificeret efter klinisk stadie ved præsentation (operabel vs. inoperabel), hormonreceptor-status, præ-operativ HER2-rettet behandling (trastuzumab, trastuzumab plus yderligere HER2-rettet stof(fer)) samt patologisk nodalstatus evalueret efter præ-operativ behandling.

Trastuzumabemtansin blev givet intravenøst, 3,6 mg/kg på dag 1 i en 21-dages serie. Trastuzumab blev givet intravenøst, 6 mg/kg på dag 1 i en 21-dages serie. Patienterne blev behandlet med trastuzumabemtansin eller trastuzumab ved i alt 14 serier, med mindre der var sygdomsrecidiv, samtykket blev trukket tilbage eller der opstod uacceptabel toksicitet, alt efter hvad der forekom først. Patienter som fik seponeret trastuzumabemtansin kunne gennemføre den planlagte forsøgsbehandling med op til 14 serier af HER2-rettet behandling med trastuzumab, hvis investigator vurderede, at det var hensigtsmæssigt i forhold til toksicitet.

Det primære endepunkt i studiet var overlevelse uden invasiv sygdom (IDFS). IDFS defineres som tid fra randomiseringsdato til første recidiv af ipsilateral invasiv brysttumor, recidiv af ipsilateral lokal eller regional brystkræft, fjernrecidiv, kontralateral invasiv brystkræft eller død af enhver årsag. Yderligere endepunkter omfattede IDFS inklusive anden primær kræft (ikke bryst), sygdomsfri overlevelse (DFS), samlet overlevelse (OS) samt interval uden fjernrecidiv (DRFI).

Patientdemografi og tumorkarakteristika ved *baseline* var balanceret behandlingsarmene imellem. Medianalderen var ca. 49 år (23-80 år); 72,8 % var hvide, 8,7 % var asiater og 2,7 % var sorte eller afroamerikaner. Alle, bortset fra 5 patienter, var kvinder (3 mænd var inkluderet i trastuzumabarmen og 2 i trastuzumabemtansin armen). 22,5 % af patienterne blev inkluderet i Nordamerika, 54,2 % i Europa og 23,3 % i resten af verden. Tumorprognostiske karakteristika omfattede hormonreceptor-status (positiv: 72,3 %, negativ: 27,7 %), klinisk stadie ved præsentation (inoperabel: 25,3 %, operabel: 74,8 %) og patologisk nodalstatus efter præ-operativ behandling (nodalpositiv: 46,4 %, nodalnegativ eller ikke vurderet: 53,6 %) var ensartet behandlingsarmene imellem.

Størstedelen af patienterne (76,9 %) havde været i neoadjuverende kemoterapi inkluderende antracyclin. 19,5 % af patienterne havde fået andet HER2-rettet middel i tillæg til trastuzumab, som en del af et neoadjuverende behandlingsregime; 93,8 % af disse patienter fik pertuzumab. Alle patienter modtog taxaner som del af neoadjuverende kemoterapi.

På tidspunktet for den primære analyse, blev der observeret en statistisk signifikant forbedring i IDFS hos patienter behandlet med trastuzumabemtansin sammenlignet med trastuzumab, se tabel 6.

Den endelige deskriptive IDFS-analyse blev udført, da 385 IDFS-hændelser var blevet observeret og viste resultater, som var konsistente med den primære analyse (HR = 0,54; 95 % KI: 0,44; 0,66). Se figur 1. Den anden interim OS-analyse blev udført efter en median opfølgning på 101 måneder og viste en statistisk signifikant og klinisk betydningsfuld forbedring i OS hos patienter, der fik trastuzumabemtansin sammenlignet med trastuzumab (ustratificeret HR = 0,66, 95 % KI: 0,51; 0,87, p = 0,0027). Se tabel 6 og figur 2.

Tabel 6 Resumé af effekt fra Studie BO27938 (KATHERINE)

| | Trastuzumab N = 743 | Trastuzumab- emtansin N = 743 |
|---|--------------------------------|--|
| Primært endepunkt | | |
| Overlevelse uden invasiv sygdom (IDFS)^{1,3} | | |
| Antal (%) patienter med hændelse | 165 (22,2 %) | 91 (12,2 %) |
| <i>hazard</i> ratio [95 % konfidensinterval] | 0,50 [0,39; 0,64] | |
| p-værdi (log-ranktest, ustratificeret) | < 0,0001 | |
| Andel der er hændelsesfri efter 3 år ² ,% [95 % konfidensinterval] | 77,02 [73,78; 80,26] | 88,27 [85,81; 90,72] |
| Sekundære endepunkter³ | | |
| Samlet overlevelse (OS)⁴ | | |
| Antal (%) patienter med hændelse | 126 (17,0%) | 89 (12,0 %) |
| <i>hazard</i> ratio [95 % konfidensinterval] | 0,66 [0,51; 0,87] | |
| p-værdi (logrank-test, ustratificeret) | 0,0027 | |
| Andel der er hændelsesfri efter 7 år ² ,% [95 % konfidensinterval] | 84,4 [81,58; 87,16] | 89,1 [86,71; 91,42] |
| IDFS inklusive anden primær kræft (ikke bryst)^{1,5} | | |
| Antal (%) patienter med hændelse | 167 (22,5 %) | 95 (12,8 %) |
| <i>hazard</i> ratio [95 % konfidensinterval] | 0,51 [0,40; 0,66] | |
| p-værdi (log-rank-test, ustratificeret) | < 0,0001 | |
| Andel der er hændelsesfri efter 3 år ² ,% [95 % konfidensinterval] | 76,9 [73,65; 80,14] | 87,7 [85,18; 90,18] |
| Sygdomsfri overlevelse (DFS)^{1,5} | | |
| Antal (%) patienter med hændelse | 167 (22,5 %) | 98 (13,2 %) |
| <i>hazard</i> ratio [95 % konfidensinterval] | 0,53 [0,41; 0,68] | |
| p-værdi (logrank-test, ustratificeret) | < 0,0001 | |
| Andel der er hændelsesfri efter 3 år ² ,% [95 % konfidensinterval] | 76,9 [73,65; 80,14] | 87,41 [84,88; 89,93] |
| Interval uden fjernrecidiv (DRFI)^{1,5} | | |
| Antal (%) patienter uden hændelse | 121 (16,3 %) | 78 (10,5 %) |
| <i>hazard</i> ratio [95 % konfidensinterval] | 0,60 [0,45; 0,79] | |
| p-værdi (logrank-test, ustratificeret) | 0,0003 | |
| Andel der er hændelsesfri efter 3 år ² ,% [95 % konfidensinterval] | 83,0 [80,10; 85,92] | 89,7 [87,37; 92,01] |

1. Data fra primæranalyse

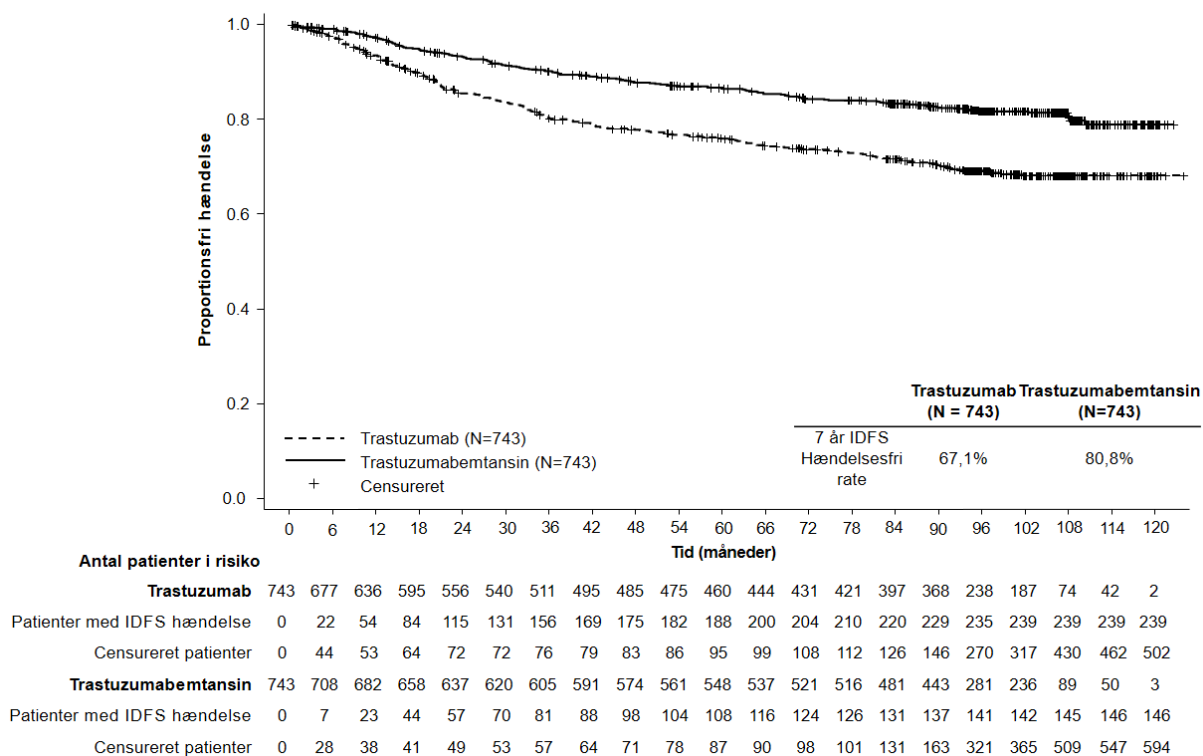
2. Andel der er hændelsesfri efter 3 år og 5 år er udledt af Kaplan-Meier-estimer

3. Der er anvendt hierarkisk test for IDFS og OS

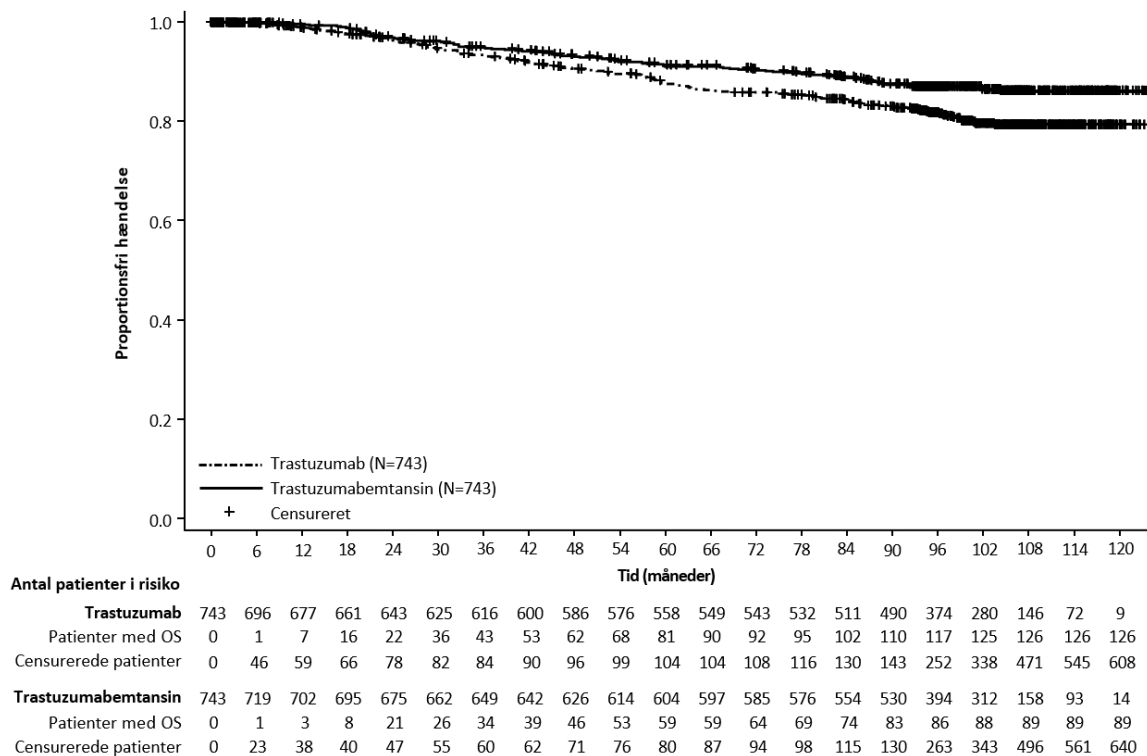
4. Data fra anden OS-analyse

5. Disse sekundære endepunkter blev ikke justeret for multiplicitet

Figur 1 Kaplan-Meier-kurver over overlevelse uden invasiv sygdom i KATHERINE (opdateret analyse)



Figur 2 Kaplan-Meier-kurver over samlet overlevelse i KATHERINE (opdateret analyse)



I KATHERINE sås vedvarende behandlingsgavn af trastuzumabemtansin på IDFS i alle de præspecificerede subgrupper, der blev evalueret, hvilket understøtter det overordnede resultat.

Metastatisk brystkræft

TDM4370g/BO21977(EMILIA)

Der er gennemført et randomiseret, internationalt multicenter, åbent, klinisk fase III-studie med patienter med HER2-positiv, inoperabel, lokalt fremskreden brystkræft eller metastatisk brystkræft, som tidligere var behandlet med et taxan og trastuzumab, inklusive patienter tidligere behandlet med trastuzumab og et taxan som adjuverende behandling, og som oplevede recidiv under den adjuverende behandling, eller inden for seks måneder efter den adjuverende behandling var afsluttet. Kun patienter, som havde *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-performancestatus 0 eller 1 kunne deltage. Inden inklusion skulle HER2-positiv status for brysttumorbiosier bekræftes centralt, defineret som en score på 3 + ved IHC eller genamplifikation ved ISH. Patient- og tumorkarakteristika ved *baseline* var velafbalanceret mellem behandlingsgrupperne. Patienter behandlet for hjernemetastaser kunne inkluderes, hvis de ikke havde behov for symptomkontrollerende behandling. Medianalder for patienter randomiseret til trastuzumabemtansin var 53 år; de fleste patienter var kvinder (99,8 %), størstedelen var kaukasere (72 %), og 57 % havde østrogen-receptor- og/eller progesteron-receptor-positiv sygdom. Studiet sammenlignede trastuzumabemtansins sikkerhed og virkning med sikkerheden og virkningen af lapatinib plus capecitabin. I alt 991 patienter randomiseredes til trastuzumabemtansin eller lapatinib plus capecitabin:

- Trastuzumabemtansin-arm: trastuzumabemtansin 3,6 mg/kg intravenøst over 30-90 minutter på Dag 1 i en 21-dages cyklus
Kontrolarm (lapatinib plus capecitabin): lapatinib 1250 mg/dag oralt 1 gang dagligt i en 21-dages cyklus plus capecitabin 1.000 mg/m² oralt 2 gange dagligt på Dag 1-14 i en 21-dages cyklus

De co-primære virkningsendepunkter i studiet var progressionsfri overlevelse, vurderet af en uafhængig bedømmelseskomité, og samlet overlevelse (se tabel 7 og figur 2 til 3).

Tid til symptomprogression, defineret ved et fald på 5 point i TOI-B-score (*Trials Outcome Index-Breast*), der er en del af FACT-B QoL-spørgeskemaet (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life*), blev også vurderet i løbet af det kliniske studie. En ændring på 5 point i TOI-B anses for klinisk signifikant. Kadcyla forsinkede patient-rapporteret tid til symptomprogression i 7,1 måned sammenlignet med 4,6 måned i kontrolarmen (*hazard ratio* 0,796 (0,667; 0,951); p-værdi 0,0121). Disse data er fra et åbent studie, og der kan ikke drages sikre konklusioner.

Tabel 7 Oversigt over virkningsresultater i Studie TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

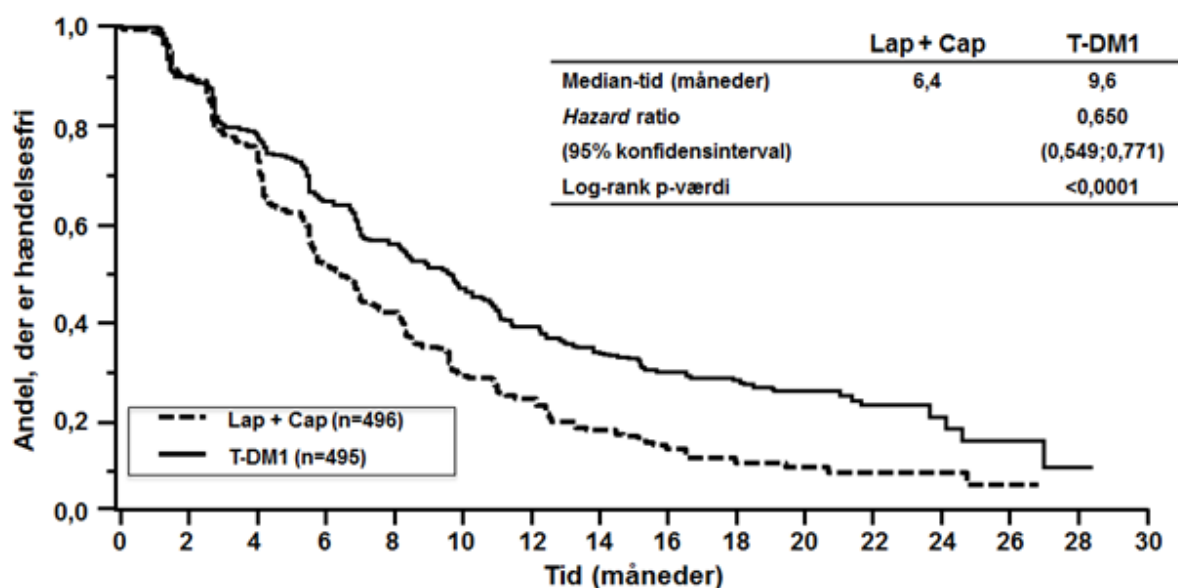
| | Lapatinib + Capecitabin n = 496 | Trastuzumab- emtansin n = 495 |
|---|--|--|
| Primære endepunkter | | |
| Progressionsfri overlevelse vurderet af en uafhængig bedømmelseskomité | | |
| Antal (%) patienter med hændelse | 304 (61,3 %) | 265 (53,5 %) |
| Medianvarighed af progressionsfri overlevelse (måneder) | 6,4 | 9,6 |
| <i>Hazard</i> ratio (stratificeret*) | 0,650 | |
| 95% konfidensinterval for <i>hazard</i> ratio | (0,549; 0,771) | |
| p-værdi (log-rank-test, stratificeret*) | < 0,0001 | |
| Samlet overlevelse ** | | |
| Antal (%) patienter, der døde | 182 (36,7 %) | 149 (30,1 %) |
| Medianvarighed af overlevelse (måneder) | 25,1 | 30,9 |
| <i>Hazard</i> ratio (stratificeret*) | 0,682 | |
| 95 % konfidensinterval for <i>hazard</i> ratio | (0,548; 0,849) | |
| p-værdi (log-rank-test*) | 0,0006 | |
| De vigtigste sekundære endepunkter | | |
| Progressionfri overlevelse vurderet af investigator | | |
| Antal (%) patienter med hændelse | 335 (67,5 %) | 287 (58,0 %) |
| Medianvarighed af progressionsfri overlevelse (måneder) | 5,8 | 9,4 |
| <i>Hazard</i> ratio (95 % konfidensinterval) | 0,658 (0,560; 0,774) | |
| p-værdi (log-rank-test*) | < 0,0001 | |
| Objektiv responsrate | | |
| Patienter med målbar sygdom | 389 | 397 |
| Antal patienter med objektiv responsrate (%) | 120 (30,8 %) | 173 (43,6 %) |
| Difference (95 % konfidensinterval) | 12,7 % (6,0; 19,4) | |
| p-værdi (Mantel-Haenszel χ^2 -test*) | 0,0002 | |
| Varighed af objektivt respons (måneder) | | |
| Antal patienter med objektivt respons | 120 | 173 |
| Median 95 % konfidensinterval | 6,5 (5,5; 7,2) | 12,6 (8,4; 20,8) |

* Stratificeret efter: verdensdel (USA, Vesteuropa, andet), antal tidligere kemoterapi-regimer for lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom (0-1 vs. > 1) samt visceral vs. non-visceral sygdom.

** Der udførtes interimanalyse for samlet overlevelse, da der var observeret 331 hændelser. Da virkningsgrænserne var nået ved denne analyse, betragtes denne analyse som endelig.

Der sås gavn af behandling i subgruppen af patienter, der havde haft recidiv inden for 6 måneder efter afsluttet adjuverende behandling, og som ikke tidligere havde fået systemisk kræftbehandling efter udvikling af metastaser (n = 118); *hazard* ratio for progressionfri overlevelse og samlet overlevelse var henholdsvis 0,51 (95 % konfidensinterval 0,30; 0,85) og 0,61 (95 % konfidensinterval 0,32; 1,16). Medianværdier for progressionfri overlevelse og samlet overlevelse var i trastuzumabemtansin-gruppen henholdsvis 10,8 måneder og ikke nået, sammenlignet med henholdsvis 5,7 måneder og 27,9 måneder i lapatinib plus capecitabin-gruppen.

Figur 3 Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse vurderet af uafhængig komité



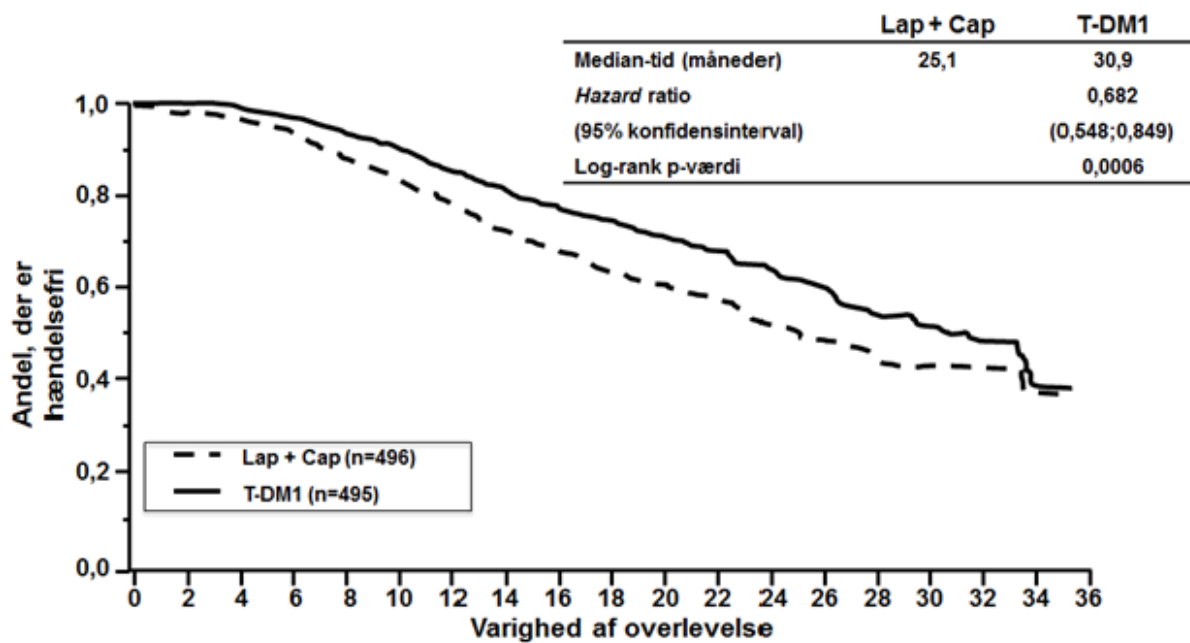
Antal med risiko:

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| 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: trastuzumabemtansin; Lap: lapatinib; Cap: capecitabin

Hazard ratio er estimeret på baggrund af stratificeret Cox model; p-værdi er estimeret på baggrund af stratificeret log-rank test.

Figur 4 Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse



Antal 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: trastuzumabemtansin; Lap: lapatinib; Cap: capecitabin

Hazard ratio er estimeret på baggrund af stratificeret Cox model; p-værdi er estimeret på baggrund af stratificeret log-rank test.

I studie TDM4370g/BO21977 sås vedvarende gavn af behandling med trastuzumabemtansin hos størstedelen af de evaluerede, præ-specificerede subgrupper, hvilket understøtter de overordnede resultaters robusthed. I subgruppen med patienter med hormonreceptor-negativ sygdom (n = 426) var

hazard ratio for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse henholdsvis 0,56 (95 % konfidensinterval 0,44; 0,72) og 0,75 (95 % konfidensinterval 0,54; 1,03). I subgruppen af patienter med hormonreceptor-positiv sygdom (n=545) var *hazard* ratio for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse henholdsvis 0,72 (95 % konfidensinterval 0,58; 0,91) og 0,62 (95 % konfidensinterval 0,46; 0,85).

I subgruppen af patienter med udeklarerbar sygdom (n = 205) var *hazard* ratio for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse henholdsvis 0,91 (95 % konfidensinterval 0,59; 1,42) og 0,96 (95 % konfidensinterval 0,54; 1,68), på basis af vurderinger fra en uafhængig komité. Hos patienter \geq 65 år (n = 138 for begge behandlingsgrupper) var *hazard* ratio for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse henholdsvis 1,06 (95 % konfidensinterval 0,68; 1,66) og 1,05 (95 % konfidensinterval 0,58; 1,91). Hos patienter i alderen 65-74 år (n = 113) var *hazard* ratio for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse, baseret på vurderinger fra en uafhængig komité, henholdsvis 0,88 (95 % konfidensinterval 0,53; 1,45) og 0,74 (95 % konfidensinterval 0,37; 1,47). For patienter over 75 år var *hazard* ratio for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse, baseret på vurderinger fra en uafhængig komité, henholdsvis 3,51 (95 % konfidensinterval 1,22; 10,13) og 3,45 (95 % konfidensinterval 0,94; 12,65). Subgruppen af patienter over 75 år viste ingen gavn med hensyn til progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse, men var for lille (n = 25) til, at der kunne drages definitive konklusioner.

I den deskriptive opfølgingsanalyse af samlet overlevelse var *hazard* ratio 0,75 (95 % konfidensinterval 0,64; 0,88). Median varigheden for samlet overlevelse var 29,9 måneder i trastuzumabemtansin-armen sammenlignet med 25,9 måneder for lapatinib plus capecitabin-armen. På tidspunktet for den deskriptive opfølgingsanalyse af samlet overlevelse, havde i alt 27,4 % af patienterne krydset over fra lapatinib plus capecitabin-armen til trastuzumabemtansin-armen. I en følsomhedsanalyse hvor patienterne blev censureret på tidspunktet for overkrydsning, var *hazard* ratio 0,69 (95 % konfidensinterval 0,59; 0,82). Resultaterne af denne deskriptive opfølgingsanalyse er i overensstemmelse med den bekræftende analyse af samlet overlevelse.

TDM4450g

Effekten af trastuzumabemtansin *versus* trastuzumab plus docetaxel hos patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft, som ikke tidligere havde fået kemoterapi for metastatisk sygdom, blev evalueret i et randomiseret, ublindt fase II-multicenterstudie. Patienterne blev randomiseret til trastuzumabemtansin 3,6 mg/kg intravenøst hver 3. uge (n = 67) eller trastuzumab 8 mg/kg som intravenøs mætningsdosis efterfulgt af 6 mg/kg intravenøst hver 3. uge plus docetaxel 75-100 mg/m² intravenøst hver 3. uge (n = 70).

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse vurderet af investigator. Den mediane progressionsfri overlevelse var 9,2 måneder i trastuzumab plus docetaxel-armen og 14,2 måneder i trastuzumabemtansin-armen (*hazard* ratio 0,59; p = 0,035) med en median opfølgningstid på ca. 14 måneder i begge arme. Objektiv responsrate var 58,0 % med trastuzumab plus docetaxel og 64,2 % med trastuzumabemtansin. Medianvarigheden af respons blev ikke nået med trastuzumabemtansin, og var 9,5 måneder i kontrolarmen.

TDM4374g

Effekten af trastuzumabemtansin hos patienter med HER2-positiv, uhelbredelig lokalt fremskeden brystkræft eller metastatisk brystkræft er undersøgt i et enkeltarmet, ublindt fase II-studie. Alle patienter havde tidligere fået HER2-rettede behandlinger (trastuzumab og lapatinib) og kemoterapi (antracyclin, taxan og capecitabin) som neoadjuverende eller adjuverende behandling ved lokalt fremskeden eller metastatisk sygdom. Det mediane antal kræftmidler, som disse patienter havde fået, var 8,5 (5-19), og 7,0 (3-17) for metastatisk sygdom alene, inkluderende alle lægemidler anvendt til behandling af brystkræft.

Patienterne (n = 110) fik 3,6 mg/kg trastuzumabemtansin intravenøst hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

De primære virkningsendepunkter var objektiv responsrate, baseret på uafhængig radiologisk vurdering, og varighed af objektivt respons. Objektiv responsrate var 32,7 % (95 % konfidensinterval 24,1; 42,1), $n = 36$ respondenter, ved såvel vurdering fra en uafhængig komité som vurdering fra investigator. Medianværdi for varighed af respons, vurderet af en uafhængig komité, blev ikke nået (95 % konfidensinterval 4,6 måneder til ikke estimerbar).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med trastuzumabemtansin i alle undergrupper af den pædiatriske population ved indikationen brystkræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den farmakokinetiske populationsanalyse viste ingen forskelle i trastuzumabemtansin-optagelse afhængigt af sygdomsstatus (adjuverende vs. metastatisk regi).

Absorption

Trastuzumabemtansin administreres intravenøst. Andre administrationsveje er ikke undersøgt.

Fordeling

Patienterne i Studie TDM4370g/BO21977 og Studie BO29738, der fik 3,6 mg/kg trastuzumabemtansin intravenøst hver 3. uge, havde en gennemsnitlig maksimal serumkoncentration (C_{max}) af trastuzumabemtansin på henholdsvis 83,4 ($\pm 16,5$) $\mu\text{g/ml}$ og 72,6 ($\pm 24,3$) $\mu\text{g/ml}$. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser svarede det centrale fordelingsvolumen af trastuzumabemtansin efter intravenøs administration (3,13 l) nogenlunde til plasmavoluminet.

Biotransformation (trastuzumabemtansin og DM1)

Trastuzumabemtansin forventes at dekonjugeres og kataboliseres ved proteolyse i cellulære lysosomer.

In vitro metaboliseringsstudier i humane levermikrosomer antyder, at DM1, en lille molekylekomponent i trastuzumabemtansin, primært metaboliseres af CYP3A4 og i mindre grad af CYP3A5. DM1 hæmmede ikke major CYP-enzymet *in vitro*. Trastuzumabemtansin-metabolitterne MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 og DM1 kunne spores i små mængder i humant plasma. *In vitro* var DM1 substrat for P-glykoprotein (P-gp).

Elimination

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser er clearance af trastuzumabemtansin 0,68 l/dag og halveringstiden ($t_{1/2}$) ca. 4 dage efter intravenøs administration af trastuzumabemtansin til patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft. Der er ikke set akkumulering af trastuzumabemtansin efter gentagen dosering ved intravenøs infusion hver 3. uge.

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser kan kropsvægt, albumin, sum af mållæsions længste diameter vurderet ved RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*), afstødning af HER2-ekstracellulært domæne (ECD), trastuzumabkoncentrationer ved *baseline* og aspartataminotransferase (ASAT) identificeres som statistisk signifikante kovariater for farmakokinetiske parametre for trastuzumabemtansin. Størrelsesordenen af disse kovariaters effekt på eksponeringen af trastuzumabemtansin antyder dog, at kovariatene sandsynligvis ikke vil have klinisk relevant effekt på trastuzumabemtansin-eksponeringen. Derudover har eksploratoriske analyser vist, at kovariaternes (dvs. nyrefunktion, etnicitet og alder) betydning for farmakokinetikken for total-trastuzumab og -DM1 var begrænset og ikke klinisk relevant. I ikke-kliniske studier udskiltes trastuzumabemtansin-katabolitter, inklusive DM1, Lys-MCC-DM1 og MCC-DM1, primært i galden med minimal udskillelse i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Trastuzumabemtansin udviste lineær farmakokinetik på tværs af doser spændende fra 2,4 til 4,8 mg/kg ved intravenøs administration hver 3. uge; hos patienter, der fik doser svarende til 1,2 mg/kg eller derunder, var clearance hurtigere.

Eldre patienter

Farmakokinetiske populationsanalyser viser, at alder ikke påvirker trastuzumabemtansins farmakokinetik. Der sås ingen signifikant forskel i trastuzumabemtansins farmakokinetik hos patienter <65 år (n = 577), patienter i aldersgruppen 65-75 år (n = 78) eller patienter > 75 år (n = 16).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke gennemført formelle farmakokinetiske studier med patienter med nedsat nyrefunktion. Den farmakokinetiske populationsanalyse har vist, at kreatinin-clearance ikke påvirker trastuzumabemtansins farmakokinetik. Trastuzumabemtansins farmakokinetik hos patienter med let (kreatinin-clearance CLcr 60-89 ml/min, n = 254) eller moderat (CLcr 30-59 ml/min, n = 53) nedsat nyrefunktion svarede til det, der sås hos patienter med normal nyrefunktion (CLcr ≥ 90 ml/min, n = 361). Der er begrænsede farmakokinetiske data (n = 1) fra patienter med svært nedsat nyrefunktion (CLcr 15-29 ml/min), og der kan derfor ikke gives doseringsanbefalinger.

Nedsat leverfunktion

Leveren er det primære organ til eliminering af DM1 og DM1-holdige katabolitter. Farmakokinetikken for trastuzumabemtansin og DM1-holdige katabolitter blev undersøgt efter administration af 3,6 mg/kg trastuzumabemtansin til patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft og normal (n = 10), let nedsat (Child-Pugh A; n = 10) og moderat nedsat (Child-Pugh B; n = 8) leverfunktion.

Plasmakoncentrationerne af DM1 og DM1-holdige katabolitter (Lys-MCC-DM1 og MCC-DM1) var lave og sammenlignelige for patienter med og uden nedsat leverfunktion.

Den systemiske trastuzumabemtansin-eksponering (AUC) ved første behandlingscyklus var henholdsvis ca. 38 % og 67 % lavere hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion end hos patienter med normal leverfunktion. Efter gentagen dosering var trastuzumabemtansin-eksponeringen (AUC) ved tredje behandlingscyklus inden for det samme interval hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion som hos patienter med normal leverfunktion.

Der er ikke udført formelt farmakokinetisk studie eller indsamlet farmakokinetiske populationsdata hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh class C).

Andre særlige populationer

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser synes etnicitet ikke at påvirke trastuzumabemtansins farmakokinetik. Da de fleste af patienterne i de kliniske studier med trastuzumabemtansin var kvinder, er det ikke formelt evalueret, om køn spiller en rolle for farmakokinetikken af trastuzumabemtansin.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Dyretoksikologi og/eller farmakologi

Administration af trastuzumabemtansin er veltolereret hos rotter og aber i doser op til henholdsvis 20 og 10 mg/kg, svarende til 2.040 µg DM1/m² i begge arter, hvilket nogenlunde svarer til den kliniske dosis af trastuzumabemtansin til patienter. Med undtagelse af irreversibel perifer aksonal toksicitet (kun observeret hos aber ved ≥ 10 mg/kg) og toksisk virkning på reproduktionsorganer (kun observeret hos rotter ved 60 mg/kg) er der i GLP-toksicitetsstudier set delvist eller fuldstændigt reversibel, dosisafhængig toksicitet i begge dyremodeller. Primære toksiciteter omfattede lever (leverenzymstigninger) ved ≥ 20 mg/kg og ≥ 10 mg/kg, knoglemarv (reducerede trombocyt- og leukocytantal)/blod ved ≥ 20 mg/kg og ≥ 10 mg/kg og lymfoidt væv ved ≥ 20 mg/kg og ≥ 3 mg/kg hos henholdsvis rotter og aber.

Mutagenicitet

DM1 var aneugent eller klastogent i en *in vivo* enkelt-dosis rottemarvs-mikronukleus-analyse ved eksponeringer, der var sammenlignelige med den gennemsnitlige maksimale koncentration af DM1 hos mennesker, der har fået trastuzumabemtansin. DM1 var ikke mutagent i en *in vitro* bakteriel mutationstest (Ames).

Nedsat fertilitet og teratogenicitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med dyr for at evaluere effekten af trastuzumabemtansin. Baseret på resultaterne fra generelle toksicitetsstudier hos dyr må negativ påvirkning af fertilitet dog forventes.

Der er ikke gennemført specifikke embryo-føtale udviklingsstudier hos dyr med trastuzumabemtansin. Det er i kliniske rammer vist, at trastuzumab er udviklingstoksisk, selvom det ikke var forudsat i det præ-kliniske program. Derudover er maytasin i ikke-kliniske studier vist at være udviklingstoksisk, hvilket taler for, at DM1, den mikrotubulærhæmmende cytotoksiske maytasin-komponent i trastuzumabemtansin, tilsvarende vil være teratogent og potentielt embryotoksisk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Ravsyre
Natriumhydroxid
Saccharose
Polysorbat 20

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Glucoseinfusionsvæske (5 %) må ikke anvendes til rekonstitution eller fortynding, da det forårsager aggregering af proteinet.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år.

Rekonstitueret opløsning

Kemisk og fysisk holdbarhed af den rekonstituerede opløsning er dokumenteret at være op til 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Af mikrobiologiske hensyn bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, kan de rekonstituerede hætteglas opbevares i op til 24 timer ved 2°C til 8°C, forudsat at rekonstituering fandt sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Herefter skal koncentratet bortskaffes.

Fortyndet opløsning

Rekonstitueret Kadcykla-opløsning fortyndet i infusionsposer indeholdende natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) infusionsvæske er stabil i op til 24 timer ved 2°C til 8°C, forudsat tilberedningen fandt sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Hvis der anvendes 0,9 % natriumchlorid til fortynding, kan der ved opbevaring fremkomme udfældning (se pkt. 6.6).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8° C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kadcyla 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Kadcyla leveres i type I-hætteglas, indeholdende 15 ml (100 mg), med fluororesinbelagt grå butylgummi-prop og forseglelet med aluminium med hvidt flip-off-låg.

Pakker med 1 hætteglas.

Kadcyla 160 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Kadcyla leveres i type I-hætteglas, indeholdende 20 ml (160 mg), med fluororesinbelagt grå butylgummi-prop og forseglelet med aluminium med lilla flip-off-låg.

Pakker med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Der skal anvendes relevant aseptisk teknik. Relevante procedurer for tilberedning af kemoterapeutiske lægemidler skal anvendes.

Rekonstitueret Kadcyla-koncentrat skal fortyndes i polyvinylchlorid (PVC) eller latex-fri, PVC-fri polyolefin-infusionsposer.

Der skal anvendes 0,20 eller 0,22 mikron integreret polyethersulfonfilter til infusionen, når koncentratet til infusionsvæske fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske.

For at undgå lægemiddelfejl er det vigtigt at kontrollere hætteglasetiketten for at sikre, at det lægemiddel, der tilberedes og administreres, er Kadcyla (trastuzumabemtansin) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis trastuzumab eller trastuzumab deruxtecan).

Rekonstitutionsvejledning

- Hætteglas med 100 mg trastuzumabemtansin: Brug en steril sprøjte og injicér langsomt 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker i hætteglasset.
- Hætteglas med 160 mg trastuzumabemtansin: Brug en steril sprøjte og injicér langsomt 8 ml sterilt vand til injektionsvæsker i hætteglasset.
- Vend forsigtigt hætteglasset, indtil koncentratet er helt opløst. Hætteglasset må ikke rystes.

Rekonstitueret koncentrat skal inden administration inspiceres visuelt for udfældning og misfarvning. Det rekonstituerede koncentrat må ikke indeholde synlige partikler og skal være klart til let opaliserende. Farven på det rekonstituerede koncentrat skal være farveløs til lysebrun. Hvis det rekonstituerede koncentrat indeholder synlige partikler eller er uklart eller misfarvet, må det ikke anvendes.

Fortyndingsvejledning

Beregn, hvor meget rekonstitueret koncentrat der er behov for, til en dosis på 3,6 mg trastuzumabemtansin/kg kropsvægt (se pkt. 4.2):

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Totaldosis til administration (kropsvægt (kg) x dosis (mg/kg))}}{20 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret koncentrat)}}$$

Det relevante volumen koncentrat trækkes fra hætteglasset og tilsættes en infusionspose indeholdende 250 ml natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) infusionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske. Glucoseinfusionsvæske (5 %) må ikke anvendes. Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) infusionsvæske kan anvendes uden 0,20 eller 0,22 mikron integreret polyethersulfonfilter. Hvis infusionsvæsken fremstilles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, skal der anvendes et 0,20 eller 0,22 mikron integreret polyethersulfonfilter. Infusionsvæsken skal administreres straks efter tilberedning. Infusionsvæsken må ikke fryses eller rystes under opbevaring.

Bortskaffelse

Det rekonstituerede produkt indeholder ikke konserveringsmiddel og er til éngangsbrug. Eventuel ikke anvendt infusionsvæske skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. november 2013
Dato for seneste fornyelse: 17. september 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Schweiz

F. Hoffmann La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4058 Basel
Schweiz

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale indholdet og formen af uddannelsesmateriale for Kadcyly (trastuzumabemtansin) og en kommunikationsplan med den relevante nationale myndighed før lancering af Kadcyly (trastuzumabemtansin) i hvert enkelt medlemsland.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal samtidig med lanceringen af Kadcyly (trastuzumabemtansin) sikre, at sundhedspersonale, som vil udskrive, udlevere eller administrere Kadcyly (trastuzumabemtansin) og/eller Herceptin (trastuzumab), får en pakke med uddannelsesmateriale til sundhedspersoner. Pakken med uddannelsesmaterialet skal indeholde følgende:

- Kadcyly (trastuzumabemtansin) produktresumé
- Information til sundhedspersonale

Information til sundhedspersonale skal indeholde følgende hovedbudskaber:

1. Kadcyly (trastuzumabemtansin) er forskellig fra andre lægemidler, der indeholder trastuzumab såsom Herceptin (trastuzumab) eller Enhertu (trastuzumab deruxtecan) med forskellige aktive indholdsstoffer, og de må aldrig erstatte hinanden.
2. Kadcyly (trastuzumabemtansin) er IKKE en generisk version af Herceptin (trastuzumab), og de 2 lægemidler har forskellige egenskaber, indikationer og doseringer.
3. Kadcyly (trastuzumabemtansin) er et antistof-lægemiddel-konjugat, som indeholder humaniseret anti-HER2-IgG1-antistof trastuzumab og DM1, et mikrotubulærhæmmende maytansinoid.
4. Kadcyly (trastuzumabemtansin) må ikke substitueres eller kombineres med andre lægemidler, der indeholder trastuzumab såsom Herceptin (trastuzumab) eller Enhertu (trastuzumab deruxtecan).
5. Kadcyly (trastuzumabemtansin) må ikke administreres i kombination med kemoterapi.
6. Kadcyly (trastuzumabemtansin) må ikke administreres i højere doser end 3,6 mg/kg én gang hver 3. uge.
7. Hvis Kadcyly (trastuzumabemtansin) ordineres elektronisk, er det vigtigt at sikre, at det lægemiddel, som ordineres, er trastuzumabemtansin og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab såsom Herceptin (trastuzumab) eller Enhertu (trastuzumab deruxtecan).
8. Både sænavnet Kadcyly og det generiske navn (trastuzumabemtansin) skal anvendes og bekræftes, når lægemidlet ordineres og fremstilles som infusionsvæske, og når Kadcyly (trastuzumabemtansin) administreres til patienter. Det skal bekræftes, at det generiske navn er trastuzumabemtansin.
9. For at forhindre lægemiddelfejl er det vigtigt at gennemgå produktresuméet og kontrollere den ydre karton og hætteglassets etiket for at sikre, at lægemidlet, som blandes og administreres, er Kadcyly (trastuzumabemtansin) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab såsom Herceptin (trastuzumab) eller Enhertu (trastuzumab deruxtecan) Herceptin (trastuzumab).
10. En beskrivelse af de vigtigste forskelle mellem Roche produkterne Kadcyly (trastuzumabemtansin), Herceptin og subkutan Herceptin (trastuzumab) i henhold til indikation, dosering og administration samt forskelle i pakninger.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kadcyla 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trastuzumabemtansin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 100 mg
trastuzumabemtansin. Efter rekonstitution indeholder et hætteglas med 5 ml opløsning 20 mg/ml
trastuzumabemtansin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:
Ravsyre, natriumhydroxid, saccharose, polysorbat 20.
Læs indlægssedlen inden brug

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med 100 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

Skal gives under vejledning af en læge med erfaring i behandling med cytostatika.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/885/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kadcyla 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trastuzumabemtansin
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

100 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kadcyla 160 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trastuzumabemtansin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 160 mg
trastuzumabemtansin. Efter rekonstitution indeholder et hætteglas med 8 ml opløsning 20 mg/ml
trastuzumabemtansin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

Ravsyre, natriumhydroxid, saccharose, polysorbat 20.

Læs indlægssedlen inden brug

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med 160 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

Skal gives under vejledning af en læge med erfaring i behandling med cytostatika.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/885/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kadcyla 160 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trastuzumabemtansin
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

160 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Kadcyla 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Kadcyla 160 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trastuzumabemtansin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Kadcyla
3. Sådan får du Kadcyla
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Kadcyla?

Kadcyla indeholder det aktive stof trastuzumabemtansin, som består af 2 dele, der er koblet sammen:

- trastuzumab – et monoklonalt antistof, som bindes selektivt til et antigen (mål-protein), som kaldes human epidermal vækstfaktor receptor (HER2). HER2 findes i store mængder på overfladen af nogle kræftceller og stimulerer deres vækst. Når trastuzumab bindes til HER2, kan det stoppe væksten af kræftcellerne og forårsage deres død.
- DM1 – et middel mod kræft, som aktiveres, når Kadcyla trænger ind i en kræftcelle.

Hvad bruges Kadcyla til?

Kadcyla bruges til at behandle brystkræft hos voksne, når:

- kræftcellerne har mange HER2-proteiner på overfladen – lægen vil teste, om det er tilfældet hos dig.
- du allerede har fået behandling med lægemidlet trastuzumab og et lægemiddel, der kaldes et taxan.
- kræften har spredt sig til områder tæt ved brystet eller andre dele af kroppen (metastaseret).
- kræften ikke har spredt sig til andre steder i kroppen, og behandlingen gives efter operation (behandling efter operation kaldes adjuverende behandling).

2. Det skal du vide, før du får Kadcyla

Du må ikke få Kadcyla

- hvis du er allergisk over for trastuzumabemtansin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kadcyla (angivet i afsnit 6).

Du må ikke få Kadcyla, hvis ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så spørg lægen eller sygeplejersken, inden du får Kadcyla.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, inden du får Kadcyła, hvis:

- du i forbindelse med en tidligere infusion har haft en alvorlig reaktion på trastuzumab, kendetegnet ved symptomer som ansigtsrødme, kulderystelser, feber, åndenød, vejrtrækningsbesvær, hurtig hjerterytme (puls) eller blodtryksfald.
- du får blodfortyndende lægemidler (fx warfarin eller heparin).
- du tidligere har haft leverproblemer. Lægen vil kontrollere din leverfunktion med en blodprøve, inden du starter behandling og jævnlige under behandlingen.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), så spørg lægen eller apotekpersonalet, inden du får Kadcyła.

Hold øje med bivirkninger

Kadcyła kan forværre nogle tilstande eller give bivirkninger. Se afsnit 4 for yderligere oplysninger om bivirkninger, du skal holde øje med.

Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever én eller flere af følgende alvorlige bivirkninger, mens du får Kadcyła:

- **Vejrtrækningsproblemer:** Kadcyła kan forårsage alvorlige vejrtrækningsproblemer som åndenød (i hvile eller ved aktivitet) og hoste. Dette kan være tegn på en inflammation (betændelseslignende reaktion) i lungerne, som kan være alvorlig og i værste fald dødelig. Lægen kan vælge at stoppe behandlingen med Kadcyła, hvis du udvikler lungesygdom.
- **Leverproblemer:** Kadcyła kan forårsage inflammation i eller beskadige leverceller, som kan forårsage, at leveren holder op med at virke normalt. Inflammerede eller beskadigede leverceller kan sende bestemte stoffer (leverenzym) ud i blodet i større mængde end normalt. Dette kan medføre forhøjede leverenzym (levertal) i blodprøver. I de fleste tilfælde vil du ikke have symptomer. Eventuelle symptomer kan være gulfarvning af huden og det hvide i øjet (gulsot). Lægen vil kontrollere din leverfunktion med en blodprøve, inden du starter behandling og jævnlige under behandlingen.
En anden sjælden tilstand, der kan forekomme i leveren, er en tilstand, der kaldes nodulær regenerativ hyperplasi. Denne tilstand gør, at levercellerne ændres, og kan påvirke leverfunktionen. Over tid kan dette give symptomer som oppustethed eller opsvulmet mave på grund væskeophobning eller blødning fra unormale blodkar i spiserøret eller endetarmen.
- **Hjerteproblemer:** Kadcyła kan svække hjertemusklen. Når hjertemusklen er svækket, kan man udvikle symptomer som åndenød i hvile eller under søvn, brystmerter, hævede ben eller arme samt en følelse af hurtige eller uregelmæssige hjerteslag. Lægen vil kontrollere din hjertefunktion, inden du starter behandling og jævnlige under behandlingen. Du skal straks fortælle lægen, hvis du bemærker et af de symptomer, som er beskrevet ovenfor.
- **Reaktioner i forbindelse med infusionen eller allergiske reaktioner:** Kadcyła kan give anfaldsvis rødfarvning af ansigtet, kulderystelser, feber, åndedrætsbesvær, lavt blodtryk, hurtig hjerterytme, pludselig opsvulmen af ansigt og tunge samt synkebesvær under infusionen eller i løbet af den dag, infusionen er blevet givet. Lægen eller sygeplejersken vil holde øje med, om du får disse bivirkninger. Hvis du udvikler en af disse reaktioner, vil de nedsætte infusionshastigheden eller stoppe infusionen, og de kan give dig behandling, som modvirker bivirkningerne. Infusionen kan fortsættes, når symptomerne er bedret.
- **Blødningsproblemer:** Kadcyła kan få antallet af blodplader i blodet til at falde. Blodplader får dit blod til at størkne, så du kan opleve uventede blå mærker eller blødninger (fx næseblod eller blødning fra tandkødet). Din læge vil kontrollere dit blod regelmæssigt for nedsat antal blodplader. Du skal straks fortælle det til lægen, hvis du uventet oplever blå mærker eller blødning.

- **Nerve (neurologiske) problemer:** Kadcyła kan beskadige nerverne. Du kan opleve smerter, følelsesløshed, kløe og en snurrende, kriblende eller prikkende og stikkende fornemmelse i hænder og fødder. Lægen vil undersøge dig for eventuelle symptomer på neurologiske problemer.
- **Reaktioner på injektionsstedet:** Hvis du får en brændende fornemmelse, føler smerte eller ømhed ved infusionsstedet under infusionen, kan dette være tegn på, at Kadcyła er lækker uden for blodkar. Fortæl det straks til din læge eller sygeplejerske. Hvis Kadcyła er lækker uden for blodkar, kan der opstå smerteforøgelse, farveændring, blæredannelse og udtørring af din hud (hudnekrose) inden for dage eller uger efter infusionen.

Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever én eller flere af ovenstående bivirkninger.

Børn og unge

Kadcyła frarådes til patienter under 18 år, da der ikke er tilstrækkelig information om, hvordan det virker i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Kadcyła

Fortæl altid lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler eller har gjort det for nylig.

Det er særligt vigtigt at fortælle lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager:

- blodfortyndende lægemidler, såsom warfarin, eller blodprophæmmende lægemidler, såsom aspirin
- lægemidler for svampeinfektion, som indeholder ketoconazol, itraconazol eller voriconazol
- antibiotika, som indeholder clarithromycin eller telithromycin
- hiv-lægemidler, som indeholder atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir eller saquinavir
- lægemidler mod depression, såsom nefazodon

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), så spørg lægen eller apotekspersonalet inden du får Kadcyła.

Graviditet

Du må ikke få Kadcyła, hvis du er gravid, da lægemidlet kan skade fostret.

- Inden du får Kadcyła, skal du fortælle lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.
- Du skal bruge sikker prævention for at undgå at blive gravid, mens du er i behandling med Kadcyła. Tal med lægen om, hvilken type prævention der vil være bedst for dig.
- Du skal fortsætte med at bruge prævention i mindst 7 måneder efter din sidste dosis Kadcyła. Tal med lægen, før du holder op med at bruge prævention.
- Hvis du er mand, skal du eller din eventuelle kvindelige partner bruge sikker prævention.
- Hvis du bliver gravid under behandling med Kadcyła, skal du straks kontakte lægen.

Amning

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Kadcyła eller i 7 måneder efter din sidste infusion. Det vides ikke, om indholdsstofferne i Kadcyła udskilles i mælken. Tal med lægen om dette.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kadcyła forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil, cykle, bruge værktøj eller maskiner. Hvis du oplever ansigtsrødme, kulderystelser, feber, åndedrætsbesvær, lavt blodtryk eller hurtig hjerterytme (reaktioner på infusionen), sløret syn, træthed, hovedpine eller svimmelhed, må du ikke føre motorkøretøj, cykle, anvende værktøj eller betjene maskiner, før disse symptomer er forsvundet.

Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i Kadcyła

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Kadcyla 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 1,1 mg polysorbat 20 i hvert hætteglas, hvilket er svarende til 0,22 mg/ml.

Kadcyla 160 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 1,7 mg polysorbat 20 i hvert hætteglas, hvilket er svarende til 0,21 mg/ml.

Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl det til din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan får du Kadcyla

Du får Kadcyla af en læge eller sygeplejerske på hospitalet:

- Det gives i en vene via et drop (intravenøs infusion).
- Du vil få en infusion hver 3. uge.

Hvor meget vil du få?

- Du vil få 3,6 mg Kadcyla for hvert kilo, du vejer. Lægen vil beregne den korrekte dosis.
- Den første infusion gives i løbet af 90 minutter. Ved første infusion vil lægen eller sygeplejersken overvåge dig for eventuelle bivirkninger, mens du får infusionen og i mindst 90 minutter efter.
- Hvis du tåler den første infusion godt, kan næste infusion gives i løbet af 30 minutter. Lægen og sygeplejersken vil overvåge dig for eventuelle bivirkninger mens du får infusionen og i mindst 30 minutter efter.
- Antallet af infusioner, du vil få, afhænger af, hvordan du reagerer på behandlingen og årsagen til at du får behandlingen.
- Hvis du oplever bivirkninger, kan lægen vælge at fortsætte behandlingen ved en lavere dosis, udsætte næste dosis eller helt stoppe behandlingen.

Hvis du ikke får en behandling med Kadcyla

Hvis du glemmer eller udebliver fra en behandling med Kadcyla, skal du lave en ny aftale så hurtigt som muligt. Du må ikke vente til næste planlagte behandling.

Hvis du holder op med Kadcyla-behandlingen

Du må ikke stoppe behandlingen med Kadcyla uden at have snakket med lægen først.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du oplever følgende alvorlige bivirkninger, skal du straks kontakte lægen eller sygeplejersken.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud 10 personer):

- Kadcyla kan forårsage inflammation (betændelseslignende reaktion) i leveren eller beskadige leverceller og dermed øge mængden af leverenzymet i blodet. I de fleste tilfælde er mængden af leverenzymet dog kun let og kun midlertidigt forhøjet; der er ingen symptomer, og leverfunktionen påvirkes ikke.
- Uventede blå mærker og blødning (fx næseblod).
- Smertor, følelseløshed, kløe og en snurrende, kriblende eller prikkende og stikkende fornemmelse i hænder og fødder. Disse symptomer kan tyde på nerveskade.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Ansigtstrøme, kulderystelser, feber, åndedrætsbesvær, lavt blodtryk eller hurtig hjerterytme (puls) under infusionen eller i op til 24 timer efter infusionen – dette er såkaldte infusionsrelaterede reaktioner.
- Hjerterproblemer kan opstå. De fleste patienter vil ikke opleve symptomer ved hjerterproblemer. Hvis der er symptomer, opleves de som hoste/åndenød ved hvile eller ved søvn i liggende position, brystmerter og hævede ankler og arme, følelse af hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Inflammation i lungerne kan forårsage vejrtrækningsproblemer som åndenød (i hvile eller ved aktivitet), hoste eller hosteanfald med tør hoste – dette kan være tegn på inflammation i lungerne.
- Allergiske reaktioner kan forekomme, og de fleste patienter vil få lette symptomer såsom kløe eller trykken for brystet. I alvorligere tilfælde kan der opstå hævelse af ansigt og tunge, synkebevær eller vejrtrækningsproblemer.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Gulfarvning af huden og det hvide i øjnene (gulsot) – dette kan være tegn på svær leverskade.

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt:

- Hvis Kadcykla infusionsopløsning lækkes til området omkring infusionsstedet, kan du udvikle smerte, farveændring, blæredannelse og udtørring af din hud (hudnekrose) ved infusionsstedet. Kontakt straks din læge eller sygeplejerske.

Hvis du oplever nogen af ovennævnte alvorlige bivirkninger, skal du straks kontakte lægen eller sygeplejersken.

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud 10 personer

- nedsat antal røde blodlegemer (påvises ved blodprøve)
- opkastning
- diarré
- tør mund
- blærebetændelse
- forstoppelse
- mavesmerter
- hoste
- vejrtrækningsproblemer
- inflammation i munden
- søvnbesvær
- muskel- eller ledsmerter
- feber
- hovedpine
- træthed
- svaghed

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- kulderystelser eller influenzalignende symptomer
- nedsat kaliumindhold i blodet (påvises ved blodprøve)
- hududslæt
- nedsat antal hvide blodlegemer (påvises ved blodprøve)
- tørre øjne, rindende øjne eller sløret syn
- røde øjne eller øjeninfektion
- fordøjelsesproblemer
- hævede ben og arme

- blødende tandkød/gummer
- forhøjet blodtryk
- svimmelhed
- smagsforstyrrelser
- kløe
- hukommelsesbesvær
- hårtab
- hudreaktion på hænder og fødder (palmoplantar erytrodysestesi)
- negleproblemer

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- En anden unormal tilstand, der kan forekomme i forbindelse med behandling med Kadcyła, er en tilstand, der kaldes nodulær regenerativ hyperplasi. Denne tilstand gør, at levercellerne ændres, og der dannes mange små knuder i leveren, som kan ændre leverfunktionen. Over tid kan dette give symptomer som oppustethed eller opsvulmet mave på grund væskeophobning eller blødning fra unormale blodkar i spiserøret eller endetarmen.
- Hvis Kadcyła-infusionsvæsken siver ud i vævet omkring infusionsstedet, kan du opleve ømhed, rødme eller hævelse af huden omkring infusionsstedet.

Hvis du oplever én eller flere af disse bivirkninger, efter du har afsluttet behandlingen med Kadcyła, skal du kontakte lægen eller sygeplejersken og fortælle dem, at du har fået Kadcyła.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemedelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Kadcyła opbevares af sundhedspersonalet på hospitalet eller klinikken.

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C–8 °C). Må ikke fryses.
- Efter tilberedning til infusionsvæske er Kadcyła holdbart i op til 24 timer ved 2° C–8 °C; herefter skal det bortskaffes.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kadcyła indeholder:

- Aktivt stof: trastuzumabemtansin.
- Kadcyła 100 mg: Et hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 100 mg trastuzumabemtansin. Efter rekonstitution indeholder et hætteglas med 5 ml opløsning 20 mg/ml trastuzumabemtansin.
- Kadcyła 160 mg: Et hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 160 mg trastuzumabemtansin. Efter rekonstitution indeholder et hætteglas med 8 ml opløsning 20 mg/ml trastuzumabemtansin.
- Øvrige indholdsstoffer: ravsyre, natriumhydroxid (se afsnit 2 under ”Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i Kadcyła”), saccharose og polysorbit 20

Udseende og pakningsstørrelser

- Kadcyła er et hvidt/hvidligt frysetørret pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, der leveres i hætteglas.
- Kadcyła fås i pakker med 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

| | |
|---|--|
| België/Belgique/Belgien Luxembourg/Luxemburg N.V. Roche S.A. België/Belgique/Belgien Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11 | Latvija Roche Latvija SIA Tel: +371 - 6 7039831 |
| България Рош България ЕООД Тел: +359 2 474 5444 | Lietuva UAB "Roche Lietuva" Tel: +370 5 2546799 |
| Česká republika Roche s. r. o. Tel: +420 - 2 20382111 | Magyarország Roche (Magyarország) Kft. Tel: +36 1 279 4500 |
| Danmark Roche Pharmaceuticals A/S Tlf.: +45 - 36 39 99 99 | Nederland Roche Nederland B.V. Tel: +31 (0) 348 438050 |
| Deutschland Roche Pharma AG Tel: +49 (0) 7624 140 | Norge Roche Norge AS Tlf: +47 - 22 78 90 00 |
| Eesti Roche Eesti OÜ Tel: + 372 - 6 177 380 | Österreich Roche Austria GmbH Tel: +43 (0) 1 27739 |
| Ελλάδα, Κύπρος Roche (Hellas) A.E. Ελλάδα Τηλ: +30 210 61 66 100 | Polska Roche Polska Sp.z o.o. Tel: +48 - 22 345 18 88 |
| España Roche Farma S.A. Tel: +34 - 91 324 81 00 | Portugal Roche Farmacêutica Química, Lda Tel: +351 - 21 425 70 00 |

| | |
|---|---|
| France Roche Tél: +33 (0)1 47 61 40 00 | România Roche România S.R.L. Tel: +40 21 206 47 01 |
| Hrvatska Roche d.o.o Tel: +385 1 4722 333 | Slovenija Roche farmacevtska družba d.o.o. Tel: +386 - 1 360 26 00 |
| Ireland, Malta Roche Products (Ireland) Ltd. Ireland/L-Irlanda Tel: +353 (0) 1 469 0700 | Slovenská republika Roche Slovensko, s.r.o. Tel: +421 - 2 52638201 |
| Ísland Roche Pharmaceuticals A/S c/o Icepharma hf Sími: +354 540 8000 | Suomi/Finland Roche Oy Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| Italia Roche S.p.A. Tel: +39 - 039 2471 | Sverige Roche AB Tel: +46 (0) 8 726 1200 |

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

For at undgå lægemiddelfejl er det vigtigt at kontrollere hætteglasetiketten for at sikre, at det lægemiddel, der tilberedes og administreres, er Kadcyła (trastuzumabemtansin) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis trastuzumab eller trastuzumab deruxtecan).

Kadcyła skal rekonstitueres og fortyndes af sundhedspersonale og administreres som intravenøs infusion. Det må ikke administreres som intravenøs stød- eller bolus.

Opbevar altid lægemidlet i den lukkede originalpakke i køleskab, ved en temperatur på 2 °C – 8 °C. Et hætteglas med Kadcyła, rekonstitueret med vand til injektionsvæske (medfølger ikke) er stabilt i 24 timer ved 2 °C – 8 °C efter rekonstitution og må ikke fryses.

Der skal anvendes relevant aseptisk teknik. Relevante procedurer for tilberedning af kemoterapeutiske lægemidler skal anvendes.

Rekonstitueret Kadcyła-koncentrat skal fortyndes i polyvinylchlorid (PVC) eller latex-fri, PVC-fri polyolefin-infusionsposer.

Der skal anvendes 0,20 eller 0,22 mikron integreret polyethersulfonfilter til infusionen, når koncentratet til infusionsvæske fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske.

Rekonstitutionsvejledning

- Kadcyła 100 mg: Brug en steril sprøjte og injicér langsomt 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker i hætteglasset med 100 mg trastuzumabemtansin.
- Kadcyła 160 mg: Brug en steril sprøjte og injicér langsomt 8 ml sterilt vand til injektionsvæsker i hætteglasset med 160 mg trastuzumabemtansin.
- Vend forsigtigt hætteglasset, indtil koncentratet er helt opløst. Hætteglasset må ikke rystes.

Rekonstitueret koncentrat skal inden administration inspiceres visuelt for udfældning og misfarvning. Det rekonstituerede koncentrat må ikke indeholde synlige partikler og skal være klart til let opaliserende. Farven på det rekonstituerede koncentrat skal være farveløs til lysebrun. Hvis det rekonstituerede koncentrat indeholder synlige partikler eller er uklart eller misfarvet, må det ikke anvendes.

Eventuel ikke anvendt koncentrat skal kasseres. Det rekonstituerede produkt indeholder ikke konserveringsmiddel og er til éngangsbrug.

Fortyndingsvejledning

Beregn, hvor meget rekonstitueret koncentrat der er behov for, til en dosis på 3,6 mg trastuzumabemtansin/kg kropsvægt:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Totaldosis til administration}}{20 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret koncentrat)}} = \frac{\text{kropsvægt (kg)} \times \text{dosis (mg/kg)}}{20 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret koncentrat)}}$$

Det relevante volumen koncentrat trækkes fra hætteglasset og tilsættes en infusionspose indeholdende 250 ml natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) infusionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske. Glucoseinfusionsvæske (5 %) må ikke anvendes. Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) infusionsvæske kan anvendes uden 0,20 eller 0,22 mikron integreret polyethersulfonfilter. Hvis infusionsvæsken fremstilles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, skal der anvendes et 0,20 eller 0,22 mikron integreret polyethersulfonfilter. Infusionsvæsken skal administreres straks efter tilberedning. Infusionsvæsken må ikke fryses eller rystes under opbevaring. Hvis fortyndet under aseptiske forhold, kan infusionsvæsken opbevares i op til 24 timer ved 2 °C – 8 °C.