

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kadcyla 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Kadcyla 160 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kadcyla 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuosta, sisältää 100 mg trastutsumabiemtansiinia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg/ml trastutsumabiemtansiinia (ks. kohta 6.6).

Kadcyla 160 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuosta, sisältää 160 mg trastutsumabiemtansiinia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi 8 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg/ml trastutsumabiemtansiinia (ks. kohta 6.6).

Trastutsumabiemtansiini on trastutsumabia sisältävä vasta-ainekonjugaatti, jossa trastutsumabi on nisäkkään (kiinanhamsterin munasarja) solususpensioviljelmässä tuotettu humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka on liitetty stabiilin tioetterilinkkerin MCC:n (4-[N-maleimidometyyli]sykloheksaani-1-karboksylaatin) muodostamalla kovalenttisidoksella mikrotubulusten muodostumista estävään DM1:een.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kadcyla on tarkoitettu käytettäväksi ainoana lääkeaineena aikuisten potilaiden HER2-positiivisen, leikkaushoitoon soveltumattoman paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon, kun potilas on aiemmin saanut trastutsumabia ja jotakin taksaania erikseen tai yhdistelmänä. Potilaan

- on pitänyt aiemmin saada hoitoa paikallisesti edenneeseen tai metastasoituneeseen tautiin tai
- taudin on pitänyt uusiutua adjuvanttihoidon aikana tai kuuden kuukauden kuluessa adjuvanttihoidon päättymisestä.

4.2 Annostus ja antotapa

Kadcylaa saa määrätä vain syöpäpotilaiden hoitoon perehtynyt lääkäri ja sitä saa antaa vain syöpäpotilaiden hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa.

Trastutsumabiemtansiinihoitoa saavilla potilailla on oltava immunohistokemiallisella menetelmällä (IHC3+) tai *in vitro* diagnostisella (IVD) *in situ* hybridisaatiomenetelmällä (ISH) suhdeluku $\geq 2,0$ määritelty HER2-positiivinen kasvain. Jos CE-merkittyä IVD-testiä ei ole käytettävissä, HER2-status on määritettävä jollakin toisella validoidulla testimenetelmällä.

Allergisten/anafylaktisten infuusioreaktioiden hoitoon käytettävät lääkevalmisteet sekä ensiapuvälineet on oltava heti saatavilla (ks. kohta 4.4).

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Kadcyli (trastutsumabiemtansiini) eikä Herceptin (trastutsumabi).

Annostus

Suositteltu trastutsumabiemtansiiniannos on 3,6 mg/painokg, joka annetaan infuusiona laskimoon 3 viikon välein (21 vrk:n hoitosykli). Potilaan hoitoa on jatkettava niin kauan, kunnes tauti etenee tai potilaalle ilmaantuu sietämätöntä toksisuutta.

Alkuannos on annettava 90 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon. Potilasta on tarkkailtava infuusion annon aikana ja vähintään 90 minuutin ajan ensimmäisen infuusion jälkeen kuumeen, vilunväristysten tai muiden infuusion liittyvien reaktioiden havaitsemiseksi. Infuusiokohtaa on seurattava tarkoin annon aikana mahdollisen ihonalaisen infiltraation havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8).

Jos potilas sietäi aiemman infuusion hyvin, seuraavat trastutsumabiemtansiiniannokset voidaan antaa 30 minuutin kestoisina infuusiona. Potilasta on seurattava infuusion annon aikana ja vähintään 30 minuutin ajan infuusion jälkeen.

Jos potilaalle kehittyy infuusion liittyviä oireita, trastutsumabiemtansiini-infuusion antonopeutta pitää hidastaa tai anto keskeyttää (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos potilaalle ilmaantuu hengenvaarallisia infuusioreaktioita, trastutsumabiemtansiinin anto pitää lopettaa.

Annosmuutokset

Haittavaikutusten oireiden hoito saattaa vaatia hoidon keskeyttämisen tilapäisesti, annoksen pienentämisen tai Kadcyli-hoidon lopettamisen tekstissä ja taulukoissa 1–5 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Kadcyli-annosta ei saa suurentaa uudelleen, jos annosta on pienennetty.

Taulukko 1 Annoksen pienentäminen

Annoksen pienentäminen (aloitusannos on 3,6 mg/kg)	Annettava annos
Ensimmäinen pienennetty annos	3 mg/kg
Toinen pienennetty annos	2,4 mg/kg
Jos annosta tarvitsee yhä pienentää	Lopeta hoito

Taulukko 2 Ohjeet annoksen muuttamiseen suurentuneiden transaminaasipitoisuuksien (ASAT tai ALAT) vuoksi

Gradus 2 ($> 2,5 - \leq 5 \times \text{ULN}$)	Gradus 3 ($> 5 - \leq 20 \times \text{ULN}$)	Gradus 4 ($> 20 \times \text{ULN}$)
Annosta ei tarvitse muuttaa.	Älä anna trastutsumabiemtansiinia ennen kuin ASAT tai ALAT-arvo korjautuu gradukseen ≤ 2 ($> 2,5 - \leq 5 \times \text{ULN}$) ja pienennä sitten annosta (ks. taulukko 1).	Lopeta trastutsumabiemtansiinihoito.

ALAT = alaniinitransaminaasi; ASAT = aspartaattitransaminaasi; ULN = normaaliarvojen yläraja.

Taulukko 3 Ohjeet annoksen muuttamiseen hyperbilirubinemian vuoksi

Gradus 2 ($> 1,5 - \leq 3 \times \text{ULN}$)	Gradus 3 ($> 3 - \leq 10 \times \text{ULN}$)	Gradus 4 ($> 10 \times \text{ULN}$)
Älä anna trastutsumabie- emtansiinia ennen kuin kokonaisbilirubiinipitoisuus korjautuu gradukseen ≤ 1 ($> \text{ULN} - 1,5 \times \text{ULN}$). Annosta ei tarvitse muuttaa.	Älä anna trastutsumabie- mtansiinia ennen kuin kokonais- bilirubiinipitoisuus korjautuu gradukseen ≤ 1 ($> \text{ULN} - 1,5 \times$ ULN) ja pienennä sitten annosta (ks. taulukko 1).	Lopeta trastutsumabie- mtansiinihoito.

ULN = normaaliarvojen yläraja.

Taulukko 4 Ohjeet annoksen muuttamiseen trombosytopenian vuoksi

Gradus 3 (Trombosyytit: $25\ 000 - < 50\ 000/\text{mm}^3$)	Gradus 4 (Trombosyytit: $< 25\ 000/\text{mm}^3$)
Älä anna trastutsumabie- mtansiinia ennen kuin trombosyttimäärä korjautuu gradukseen ≤ 1 (eli trombosyytit $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$). Annosta ei tarvitse muuttaa.	Älä anna trastutsumabie- mtansiinia ennen kuin trombosyttimäärä korjautuu gradukseen ≤ 1 (eli trombosyytit $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) ja piennä sitten annosta (ks. taulukko 1).

Taulukko 5 Ohjeet annoksen muuttamiseen vasemman kammion toimintahäiriön vuoksi

LVEF $< 40\ %$	LVEF $> 45\ %$	LVEF $40\ % - \leq 45\ %$ ja pienentynyt < 10 prosentti- yksikköä lähtötilanteesta	LVEF $40\ % - \leq 45\ %$ ja pienentynyt ≥ 10 prosentti- yksikköä lähtötilanteesta	Oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
Älä anna trastutsumabi- emtansiinia. Arvioi LVEF uudelleen 3 viikon kuluessa. Jos LVEF:ksi varmistuu $< 40\ %$, lopeta trastutsumabi- emtansiinihoito.	Jatka trastutsumabi- emtansiinihoitoa.	Jatka trastutsumabi- emtansiinihoitoa. Arvioi LVEF uudelleen 3 viikon kuluessa.	Älä anna trastutsumabi- emtansiinia. Arvioi LVEF uudelleen 3 viikon kuluessa. Jos LVEF ei ole korjautunut 10 prosenttiyksikön sisälle lähtö- tilanteesta, lopeta trastutsumabi- emtansiinihoito.	Lopeta trastutsumabi- emtansiinihoito.

LVEF = Vasemman kammion ejektiofraktio

Annosten viivästyminen tai antamatta jääminen

Jos suunniteltu annos jää antamatta, se on annettava mahdollisimman pian odottamatta seuraavaan suunniteltuun hoitosykliin. Antoaikataulua on sovitettava siten, että annosvälinä säilyy 3 viikkoa. Seuraava annos on annettava annossuosituksen mukaisesti.

Perifeerinen neuropatia

Jos potilaalla on gradus 3 tai 4 perifeerinen neuropatia, trastutsumabiehmänsiinihoito on keskeytettävä tilapäisesti, kunnes perifeerinen neuropatia korjautuu gradukseen ≤ 2 . Uusintahoidossa saattaa olla tarpeen harkita annoksen pienentämistä annettujen ohjeiden mukaisesti (ks. taulukko 1).

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

≥ 65 -vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Tietoja ei ole riittävästi hoidon turvallisuuden ja tehon varmistamiseksi ≥ 75 -vuotiaille potilaille, koska tästä potilasryhmästä on vähän tietoja. Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan iällä ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta trastutsumabiehmänsiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mahdollista annosmuutostarvetta ei voida määrittellä, koska tietoja ei ole riittävästi, joten vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti.

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa. Trastutsumabiehmänsiiniä ei tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa pitää olla varovainen, koska trastutsumabiehmänsiinin käytössä tiedetään esiintyvän maksatoksisuutta (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu, koska ei ole asianmukaista käyttää Kadcyli-valmistetta pediatrien potilaiden metastasoituneen rintasyövän hoitoon.

Antotapa

Kadcyli annetaan laskimoon. Terveystieteiden ammattilaisen on saatettava trastutsumabiehmänsiini käyttökuntoon ja annettava se infuusiona laskimoon. Sitä ei saa antaa nopeana infuusiona eikä boluksena laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen kuiva-aineen liuottamisesta ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen kauppanimi ja eränumero on tallennettava (tai kirjattava) selkeästi potilastietoihin.

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Kadcyli (trastutsumabiehmänsiini) eikä Herceptin (trastutsumabi).

Keuhkotoksisuus

Trastutsumabiehmänsiinillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta, pneumoniitti mukaan lukien, joka on toisinaan johtanut aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymän kehittymiseen tai potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8). Oireita ja löydöksiä ovat hengenahdistus, yskä, uupumus ja keuhkoinfiltraatit.

Jos potilaalla todetaan interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti, trastutsumabiehmansiihoito suositellaan lopettamaan pysyvästi.

Keuhkotapahtumien riski saattaa olla suurentunut, jos potilaalla on pitkälle edenneen syöpäsairauden ja muiden samanaikaisten sairauksien komplikaationa levossa esiintyvää hengenahdistusta.

Maksatoksisuus

Kliinisissä tutkimuksissa annetun trastutsumabiehmansiihoidon aikana on havaittu maksatoksisuutta, joka on ilmennyt pääasiassa oireettomana seerumin transaminaasipitoisuuksien suurenemisena (gradus 1–4 transamiiniitti) (ks. kohta 4.8). Transaminaasipitoisuuden suureneminen oli yleensä ohimenevää ja suurimmillaan 8. päivänä hoidon antamisen jälkeen, minkä jälkeen se korjautui ennen seuraavaa hoitosykliä gradukseen 1 tai sen alle. Myös kumulatiivinen vaikutus transaminaasipitoisuuksiin on havaittu (gradus 1-2 ALAT-/ASAT-poikkeavuuksien määrä lisääntyy hoitosyklien määrän lisääntyessä).

Potilaiden suurentuneet transaminaasipitoisuudet korjautuivat useimmiten gradukseen 1 tai normaaleiksi 30 vuorokauden kuluessa viimeisen trastutsumabiehmansiihoidon antamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Trastutsumabiehmansiihoitoa saaneilla potilailla on havaittu vakavia maksan ja sapen häiriöitä, kuten maksan nodulaarista regeneratiivista hyperplasiaa ja toisinaan kuolemaan johtaneita lääkkeestä aiheutuneita maksavaurioita. Havaittuihin tapauksiin on saattanut liittyä sekoittavina tekijöinä muita samanaikaisia sairauksia ja/tai tunnetusti maksatoksisien lääkkeiden samanaikainen käyttö.

Maksan toimintaa on seurattava ennen hoidon aloittamista ja ennen kutakin annosta. Potilaat, joiden ALAT-arvo on koholla jo ennen hoidon aloittamista (esim. maksametastaasien vuoksi), saattavat olla alttiita maksavauriolle ja heillä saattaa olla suurempi graduksen 3–5 maksatapahtumien tai suurentuneiden maksan toimintakoetulosten riski. Annoksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen suurentuneiden seerumin transaminaasipitoisuuksien ja kokonaisbilirubiinipitoisuuksien vuoksi esitetään kohdassa 4.2.

Trastutsumabiehmansiihoitoa saaneille potilaille tehtyjen maksabiopsioiden perusteella on todettu maksan nodulaarista regeneratiivista hyperplasiaa. Nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia on harvinainen maksasairaus, jolle on tyypillistä maksan parenkyymin laaja-alainen hyvänlaatuinen muuttuminen pieniksi regeneratiivisiksi kyhmyiksi. Nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia saattaa johtaa ei-kirroottiseen kohonneeseen porttilaskimopaineeseen. Nodulaarisen regeneratiivisen hyperplasian diagnoosi voidaan varmistaa vain histopatologisesti. Nodulaarisen regeneratiivisen hyperplasian mahdollisuus on huomioitava kaikilla potilailla, joilla on kohonneen porttilaskimopaineen kliinisiä oireita ja/tai joiden maksassa on tietokonetomografiassa (TT) nähtävissä kirroosityyppinen muutos, mutta joiden transaminaasipitoisuus on normaali eikä muita kirroosin merkkejä esiinny. Jos nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia todetaan, trastutsumabiehmansiihoito on lopetettava pysyvästi.

Trastutsumabiehmansiihonia ei ole tutkittu potilailla, joiden seerumin transaminaasipitoisuus on $> 2,5 \times \text{ULN}$ tai kokonaisbilirubiinipitoisuus on $> 1,5 \times \text{ULN}$ ennen hoidon aloittamista. Jos potilaan seerumin transaminaasipitoisuus on $> 3 \times \text{ULN}$ ja kokonaisbilirubiinipitoisuus on samaan aikaan $> 2 \times \text{ULN}$, hoito on lopetettava pysyvästi. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa pitää olla varovainen (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Sydämen vasemman kammion toimintahäiriö

Trastutsumabiehmansiihoitoa saaneilla potilailla on suurentunut sydämen vasemman kammion toimintahäiriöiden kehittymisen riski. Trastutsumabiehmansiihoitoa saaneilla potilailla on todettu $< 40\%$:n vasemman kammion ejektiofraktiota (LVEF), joten oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta on mahdollinen riski (ks. kohta 4.8). Sydäntapahtumien yleisiä riskitekijöitä sekä trastutsumabia adjuvanttihoitona rintasyöpätutkimuksissa käytettäessä todettuja riskitekijöitä ovat korkeampi ikä (> 50 vuotta), lähtötilanteen pieni LVEF ($< 55\%$), pieni LVEF ennen adjuvanttihoitoa

paklitakselilla tai sen jälkeen, aiempi tai samanaikainen verenpainelääkehoito, aiempi hoito jollakin antrasykliinillä ja korkea painoindeksi (BMI > 25 kg/m²).

Tavanomaiset sydämen toimintakokeet (kaikukardiogrammi tai tasapainotila-angiografia) on tehtävä ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisesti (esim. kolmen kuukauden välein) hoidon aikana. Kliinisisä tutkimuksissa potilaiden LVEF oli lähtötilanteessa ≥ 50 %. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aiemmin ollut kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, hoitoa vaatineita vakavia sydämen rytmihäiriöitä, aiemmin sairastettu sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris 6 kuukauden sisällä satunnaistamisesta tai parhaillaan pitkälle edenneestä syöpäsairaudesta aiheutuvaa levossa esiintyvää hengenahdistusta. Jos potilaalla on vasemman kammion toimintahäiriö, annoksen antamista on lykättävä myöhemmäksi tai hoito on tarvittaessa keskeytettävä (ks. kohta 4.2).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Trastutsumabiemtansiinihoitoa ei ole tutkittu potilailla, joiden trastutsumabihoito lopetettiin pysyvästi infuusioon liittyneen reaktion vuoksi. Hoitoa ei suositella tälle potilasryhmälle. Potilaita pitää tarkkailla tiiviisti infuusioon liittyvien reaktioiden havaitsemiseksi, etenkin ensimmäisen infuusion aikana.

Infuusioon liittyviä reaktioita (sytokiiniin vapautumisen seurauksena), joille on tyypillistä yksi tai useampi seuraavista oireista, on raportoitu: kasvojen ja kaulan punoitus, vilunväristykset, kuume, hengenahdistus, matala verenpaine, hengityksen vinkuminen, bronkospasmi ja takykardia. Nämä oireet eivät yleensä olleet vaikea-asteisia (ks. kohta 4.8). Nämä reaktiot hävisivät useimmilla potilailla muutamien tuntien tai vuorokauden kuluessa infuusion päättymisen jälkeen. Jos potilaalle ilmaantuu vaikea-asteinen infuusioon liittyvä reaktio, hoito on keskeytettävä, kunnes oireet ja löydökset häviävät. Uutta hoitokertaa on harkittava reaktion vaikeusasteen kliinisen arvion perusteella. Jos potilaalle ilmaantuu hengenvaarallinen infuusioon liittyvä reaktio, hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Yliherkkyysreaktiot

Trastutsumabiemtansiinihoitoa ei ole tutkittu potilailla, joiden trastutsumabihoito lopetettiin pysyvästi yliherkkyuden vuoksi. Trastutsumabiemtansiinihoitoa ei suositella tälle potilasryhmälle.

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti sellaisten yliherkkyys-/allergisten reaktioiden havaitsemiseksi, joiden kliininen ilmenemismuoto saattaa olla sama kuin infuusioon liittyvillä reaktioilla.

Trastutsumabiemtansiinilla tehdyissä kliinisisä tutkimuksissa on havaittu vakavia anafylaktisia reaktioita. Tällaisten reaktioiden hoitoon käytettävät lääkevalmisteet sekä ensiapuvälineet on oltava heti saatavilla. Jos todellinen yliherkkyysreaktio (jossa vaikeusaste pahenee seuraavien infusioiden yhteydessä) ilmaantuu, trastutsumabiemtansiinihoito on lopetettava pysyvästi.

Verenvuodot

Trastutsumabiemtansiinihoidossa on raportoitu verenvuototapahtumia, mukaan lukien keskushermoston, hengityselimistön ja maha-suolikanavan verenvuotoja. Osa näistä verenvuototapahtumista on johtanut potilaan kuolemaan. Joissakin havaituissa tapauksissa potilaalla oli trombosytopeniaa tai potilas sai myös veren hyytymistä tai verihutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, mutta muissa tapauksissa ei ollut tunnettuja lisäriskitekijöitä. Näiden lääkeaineiden käytössä on oltava varovainen, ja on harkittava lisäseurantaa, jos samanaikainen käyttö on sairauden hoidon kannalta välttämätöntä.

Trombosytopenia

Trombosytopenia eli verihutaleiden määrän vähenemistä raportoitiin yleisesti trastutsumabiemtansiinihoidon yhteydessä ja se oli yleisin hoidon lopettamiseen johtanut haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Trombosytopenian ilmaantuvuus ja vaikeusaste olivat kliinisisä tutkimuksissa suuremmat aasialaisilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Trombosyyttimäärää suositellaan seuraamaan ennen kutakin trastutsumabiemtansiiniannosta. Jos potilaalla on trombosytopenia ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) ja potilas käyttää veren hyytymistä estävää lääkehoitoa (esim. varfariinia, hepariinia, pienimolekyylipainoista hepariinia), potilasta on seurattava huolellisesti trastutsumabiemtansiinihoidon aikana. Trastutsumabiemtansiinia ei ole tutkittu potilailla,

joiden hoitoa edeltävä trombosyyttimäärä oli $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$. Jos trombosyyttimäärä vähenee gradukseen 3 tai enemmän ($< 50\ 000/\text{mm}^3$), älä anna trastutsumabielementansiiiniä ennen kuin trombosyyttimäärä korjautuu gradukseen 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) (ks. kohta 4.2).

Neurotoksisuus

Trastutsumabielementansiiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu perifeeristä neuropatiaa, joka on ollut vaikeusasteeltaan pääasiassa gradus 1 ja useimmiten sensorista. Potilaita, joilla oli lähtötilanteessa gradus ≥ 3 perifeerinen neuropatia, ei otettu mukaan klinisiin tutkimuksiin. Jos potilaalla on graduksen 3 tai 4 perifeerinen neuropatia, trastutsumabielementansiiinihoito on keskeytettävä tilapäisesti, kunnes oireet häviävät tai korjautuvat gradukseen ≤ 2 . Potilaiden on oltava jatkuvassa kliinisessä seurannassa neurotoksisten oireiden/löydösten havaitsemiseksi.

Apuaineiden natriumisisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* -metaboliatutkimukset viittaavat siihen, että trastutsumabielementansiiinin komponentti DM1 metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä ja vähemmässä määrin CYP3A5:n välityksellä. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini, atatsanaviiri, indinaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini ja vorikonatsoli) samanaikaista käyttöä trastutsumabielementansiiinin kanssa on vältettävä, koska DM1-altistus ja toksisuus saattavat lisääntyä. Harkitse vaihtoehtoista lääkevalmistetta, joka ei estä CYP3A4:ää tai estää sitä vain minimaalisesti. Jos voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voi välttää, harkitse trastutsumabielementansiiinihoidon siirtämistä siihen saakka, kunnes voimakkaat CYP3A4:n estäjät ovat poistuneet verenkierrosta (noin kolme estäjien eliminaation puoliintumisaikaa), jos mahdollista. Jos voimakasta CYP3A4:n estäjää käytetään samanaikaisesti eikä trastutsumabielementansiiinihoitoa voi siirtää myöhemmäksi, potilasta on seurattava tarkoin häirtavaikutusten havaitsemiseksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä trastutsumabielementansiiinin käytön aikana sekä 7 kuukauden ajan viimeisen trastutsumabielementansiiiniannoksen jälkeen. Miespotilaiden tai heidän naispuolisten kumppaniensa on myös käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja trastutsumabielementansiiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Raskaana olevalle naiselle annetun trastutsumabielementansiiinin trastutsumabikomponentti voi vahingoittaa sikiötä tai aiheuttaa sikiön kuoleman. Trastutsumabia raskauden aikana saaneilla naisilla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen lapsiveden niukkuutta, johon liittyi toisinaan kuolemaan johtanut keuhkojen vajaakehitys. DM1:n kanssa samaan maytansinoidien luokkaan kuuluvalla kemialliselta rakenteeltaan hyvin samankaltaisella maytansiiinilla tehdyt eläinkokeet viittaavat siihen, että trastutsumabielementansiiinin mikrotubulusten muodostumista estävä solunsalpaajakomponentti DM1 on oletettavasti teratogeeninen ja mahdollisesti alkiotoksinen (ks. kohta 5.3).

Trastutsumabielementansiiinin antamista raskaana olevalle naiselle ei suositella, ja naiselle on kerrottava sikiölle aiheutuvan haitan mahdollisuudesta ennen kuin hän tulee raskaaksi. Jos nainen tulee raskaaksi, hänen on otettava viipymättä yhteyttä lääkäriin. Jos raskaana olevaa naista hoidetaan

trastutsumabiehmansiinilla, potilas suositellaan ottamaan moniammatillisen hoitoryhmän tarkkaan seurantaan.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö trastutsumabiehmansiini ihmisen rintamaitoon. Koska monet lääkevalmisteet erittyvät rintamaitoon ja koska vakavat haittavaikutukset imetettävälle lapselle ovat mahdollisia, naisen pitää lopettaa imetys ennen trastutsumabiehmansiinihoidon aloittamista. Imetys voidaan aloittaa 7 kuukauden kuluttua hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Trastutsumabiehmansiinilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eikä kehitystoksikologisia tutkimuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Trastutsumabiehmansiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Raportoitujen haittavaikutusten, kuten uupumuksen, päänsäryn, heitehuimauksen ja näön sumenemisen, merkitystä ajokyvyn tai koneiden käyttökyvyn kannalta ei tiedetä. Jos potilaalle ilmaantuu infuusioon liittyvä reaktio, häntä on kehoitettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, kunnes oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Trastutsumabiehmansiinin turvallisuutta on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa 1871 rintasyöpäpotilaalla. Tässä potilasryhmässä

- yleisimmät vakavat haittavaikutukset (> 0,5 %:lla potilaista) olivat verenvuoto, kuume, hengenahdistus, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, trombosytopenia, vatsakipu ja oksentelu.
- yleisimmät trastutsumabiehmansiinin käytön yhteydessä esiintyneet haittavaikutukset ($\geq 25\%$) olivat pahoinvointi, uupumus ja päänsärky. Suurin osa haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan gradus 1 tai 2.
- yleisimmät Yhdysvaltain kansallisen syöpäinstituutin yleisten haittavaikutusten luokituksen (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE]) mukaiset gradus ≥ 3 haittavaikutukset (> 2 %) olivat trombosytopenia, suurentuneet transaminaasipitoisuudet, anemia, neutropenia, uupumus, hypokalemia, tuki- ja liikuntaelimestön kipu ja verenvuoto.

Haittavaikutustaulukko

1871:llä trastutsumabiemtansiinihoitoa saaneella potilaalla esiintyneet haittavaikutukset esitetään taulukossa 6. Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyysluokan mukaisesti. Tässä osiossa käytetään seuraavia yleisyysluokkia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa ja elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutukset on raportoitu NCI-CTCAE-luokituksen toksisuusarvion mukaisesti.

Taulukko 6 Trastutsumabiemtansiinihoitoa saaneiden potilaiden haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset
Infektiot	Virtsatieinfektio		
Veri ja imukudos	Trombosytopenia, anemia	Neutropenia, leukopenia	
Immuunijärjestelmä		Lääkeaine-yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia		
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus		
Hermosto	Perifeerinen neuropatia, päänsärky	Heitehuimaus, makuaistin häiriö, muistin heikkeneminen	
Silmät		Kuivat silmät, konjunktiviitti, näön sumeneminen, lisääntynyt kyynelnesteen erityys	
Sydän		Sydämen vasemman kammion toimintahäiriö	
Verisuonisto	Verenvuoto	Hypertensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto, yskä, hengenahdistus		Pneumoniitti (interstitiaalinen keuhkosairaus)
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, suun kuivuminen, vatsakipu	Dyspepsia, verenvuoto ikenistä	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset
Maksa ja sappi			Maksatoksisuus, maksan vajaatoiminta, nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia, kohonnut porttilaskimopaine
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Kutina, alopesia, kynsihäiriöt, käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenien ja jalkapohjien erytrodysestesia), urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuki- ja liikuntaelimestön kipu, nivelkipu, lihaskipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus, kuume, astenia, vilunväristykset	Perifeerinen edeema	Injektiokohdan ekstravasaatio
Tutkimukset	Suurentuneet transaminaasipitoisuudet	Suurentunut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus	
Vammat ja myrkytykset		Infuusioon liittyvät reaktiot	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Suurentuneet transaminaasipitoisuudet (ASAT tai ALAT)

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu trastutsumabiehtansiihoidon aikana suurentuneita seerumin transaminaasipitoisuuksia (gradus 1–4) (ks. kohta 4.4). Transaminaasipitoisuuden suureneminen oli yleensä ohimenevää. Trastutsumabiehtansiihin on havaittu vaikuttavan kumulatiivisesti transaminaaseihin, vaikutus yleensä hävisi, kun hoito lopetettiin. Suurentuneita transaminaasipitoisuuksia raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa 24,2 %:lla potilaista. ASAT-arvojen gradus 3 tai 4 suurenemista raportoitiin 4,2 %:lla potilaista, ja ALAT-arvojen gradus 3 tai 4 suurenemista raportoitiin 2,7 %:lla potilaista. Tätä esiintyi tavallisesti ensimmäisten hoitosyklien (1–6) aikana. Graduksen ≥ 3 maksatapahtumiin ei yleensä liittynyt huonoa kliinistä hoitotulosta. Myöhemmät seuranta-arvot kohenivat yleensä siinä määrin, että potilaiden oli mahdollista jatkaa mukana tutkimuksessa ja saada tutkimushoitoa edelleen samalla tai pienemmällä annoksella. Trastutsumabiehtansiihoidon (AUC), trastutsumabiehtansiihin maksimipitoisuuden seerumissa (C_{max}), trastutsumabin kokonaisaltistuksen (AUC) tai DM1:n C_{max} -arvon ja transaminaasipitoisuuksien suurenemisen välillä ei havaittu yhteyttä. Annosmuutokset suurentuneiden transaminaasipitoisuuksien yhteydessä, ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Sydämen vasemman kammion toimintahäiriö

Sydämen vasemman kammion toimintahäiriöitä raportoitiin trastutsumabiehtansiihoidolla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 2,2 %:lla potilaista. Suurin osa tapahtumista oli oireettomia graduksen 1 tai 2 vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemisiä. Graduksen 3 tai 4 tapahtumia raportoitiin 0,4 %:lla potilaista. Jos potilaan LVEF on ≤ 45 %, LVEF:n lisäseuranta suositellaan (ks. erityiset annosmuutokset taulukosta 5 kohdassa 4.2).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyville reaktioille on tyypillistä yksi tai useampi seuraavista oireista: kasvojen ja kaulan punoitus, vilunväristykset, kuume, hengenahdistus, matala verenpaine, hengityksen vinkuminen, bronkospasmi ja takykardia. Infuusioon liittyviä reaktioita raportoitiin trastutsumabiehmänsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 4,0 %:lla potilaista. Raportoiduista tapauksista kuusi oli gradus 3, ja yhtään gradus 4 tapausta ei raportoitu. Infuusioon liittyvät reaktiot hävisivät muutamien tuntien tai vuorokauden kuluessa infuusion päättymisen jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu suhdetta annokseen. Annosmuutokset infuusioon liittyvien reaktioiden yhteydessä, ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Yliherkkyyksireaktiot

Yliherkkyyttä raportoitiin trastutsumabiehmänsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 2,6 %:lla potilaista, ja raportoiduista tapauksista yksi oli gradus 3 ja yksi oli gradus 4. Suurin osa yliherkkyyksireaktioista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja ne hävisivät hoidon avulla. Annosmuutokset yliherkkyyksireaktioiden yhteydessä, ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Verenvuodot

Vaikea-asteisten verenvuotojen (gradus ≥ 3) ilmaantuvuus oli kliinisissä tutkimuksissa kaikilla trastutsumabiehmänsiinia saaneilla potilailla 2,2 %. Joissakin havaituissa tapauksissa potilaalla oli trombosytopeniaa tai potilas sai myös veren hyytymistä tai verihiutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, mutta muissa tapauksissa ei ollut tunnettuja lisäriskitekijöitä. Kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia on havaittu.

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa eli verihiutalemäärän vähenemistä raportoitiin trastutsumabiehmänsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 24,9 %:lla potilaista ja se oli yleisin (2,6 %) hoidon lopettamiseen johtanut haittavaikutus. Suurimmalla osalla potilaista tapahtuma oli gradus 1 tai 2 ($\geq 50\ 000/\text{mm}^3$), ja trombosyyttimäärä oli pienimmillään päivänä 8, mistä se yleensä koheni gradukseen 0 tai 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) seuraavaan hoitosuunnitelman mukaiseen annokseen mennessä. Trombosytopenian ilmaantuvuus ja vaikeusaste olivat kliinisissä tutkimuksissa suurempia aasialaisilla potilailla. Graduksen 3 tai 4 tapahtumien ($< 50\ 000/\text{mm}^3$) ilmaantuvuus oli trastutsumabiehmänsiinihoitoa saaneilla potilailla rodusta riippumatta 8,7 %. Annosmuutokset trombosytopenian yhteydessä, ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Immunogeenisuus

Trastutsumabiehmänsiinin käytössä, kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien hoitokäytössä, on immuunivasteen mahdollisuus. Kuudessa kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 836 potilaalta testattiin useana eri ajankohtana vasta-ainevaste trastutsumabiehmänsiinille. Potilaista 5,3 % (44/836) sai lääkkeen annon jälkeen yhtenä tai useana ajankohtana positiivisen testituloksen trastutsumabiehmänsiinin vasta-ainetestissä. Trastutsumabiehmänsiinin vasta-ainetestiä kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä.

Ekstravasaatio

Trastutsumabiehmänsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu ekstravasaatiosta aiheutuneita reaktioita. Nämä reaktiot olivat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita ja ilmenivät eryteemana, arkuutena, ihoärsytyksenä, kipuna tai infuusiokohdan turpoamisena. Tällaisia reaktioita on havaittu useimmiten 24 tunnin kuluessa infuusion antamisesta. Trastutsumabiehmänsiinin ekstravasaation spesifisestä hoidosta ei ole tällä hetkellä tietoja.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

Taulukossa 7 esitetään trastutsumabiehmänsiinia kliinisessä tutkimuksessa TDM4370g/BO21977 saaneilla potilailla havaitut laboratorioarvojen poikkeavuudet.

Taulukko 7 Trastutsumabiehmansiinilla tehdyssä tutkimuksessa TDM4370g/BO21977 hoitoa saaneilla potilailla havaitut laboratorioarvojen poikkeavuudet

Parametri	Trastutsumabiehmansiini		
	Kaikki vaikeusasteet (%)	Gradus 3 (%)	Gradus 4 (%)
Maksa			
suurentunut bilirubiinipitoisuus	21	< 1	0
suurentunut ASAT-arvo	98	8	< 1
suurentunut ALAT-arvo	82	5	< 1
Hematologia			
vähentynyt trombosyyttimäärä	85	14	3
pienentynyt hemoglobiinipitoisuus	63	5	1
vähentynyt neutrofiilimäärä	41	4	< 1
Kalium			
pienentynyt kaliumpitoisuus	35	3	< 1

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Trastutsumabiehmansiinin yliannostukseen ei tunneta vastaläkettä. Yliannoksen yhteydessä potilasta on seurattava tarkoin haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja sopiva oireenmukainen hoito on aloitettava. Trastutsumabiehmansiinihoidon yhteydessä on raportoitu yliannostapauksia, joista useimpiin liittyi trombosytopeniaa. Yhdessä tapauksessa potilas kuoli. Kuolemaan johtaneessa tapauksessa potilas sai virheellisesti trastutsumabiehmansiinia 6 mg/kg ja kuoli noin 3 viikon kuluttua yliannoksesta. Syy-yhteyttä trastutsumabiehmansiiniin ei varmistettu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC14

Vaikutusmekanismi

Kadcyla, trastutsumabiehmansiini, on HER-2-reseptoriin täsmäkohdennettu vasta-ainekonjugaatti, joka sisältää humanisoitua anti-HER-2 IgG1:tä, trastutsumabia, joka on liitetty kovalenttisesti mikrotubulusten muodostumista estävään DM1:een (maytansiini johdos) stabiiliin tioetterilinkkerin MCC:n (4-[N-maleimidometyyli]sykloheksaani-1-karboksylaatin) välityksellä. Emtansiini viittaa MCC-DM1-kompleksiin. Kuhunkin trastutsumabimolekyylisiin on konjugoitu keskimäärin 3,5 DM1-molekyylia.

DM1:n konjugaatio trastutsumabiin tekee solunsalpaajan HER2:ta yli-ilmentäville kasvainsoluille selektiiviseksi, jolloin DM1:tä kulkeutuu enemmän suoraan syöpäsolujen sisään. HER2-reseptoriin sitouduttuaan trastutsumabiehmansiini käy läpi reseptorivälitteisen internalisaation ja sitä seuraavan

lysosomaalisen degradaation, jolloin DM1:tä sisältävät sytotoksiset kataboliitit (pääasiassa lysiini-MCC-DM1) vapautuvat.

Trastutsumabiemtansiinilla on sekä trastutsumabin että DM1:n vaikutusmekanismit:

- trastutsumabiemtansiini, kuten trastutsumabikin, sitoutuu HER2:n ekstrasellulaarisen domeenin (ECD) aladomeeniin IV sekä Fc γ -reseptoreihin ja komplementtiin C1q. Trastutsumabiemtansiini, kuten trastutsumabikin, estää lisäksi HER2:n ekstrasellulaarisen domeenin vapautumista, estää fosfatidylinositoli-3-kinaasi (PI3-K) -viestintäreitintä kautta kulkevaa signaalinvälitystä ja välittää HER2:ta yli-ilmentävissä ihmisen rintasyöpösoluissa vasta-aineriippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta (ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity).
- trastutsumabiemtansiinin solunsalpaajakomponentti DM1 sitoutuu tubuliiniin. Sekä DM1 että trastutsumabiemtansiini estävät tubuliinin polymerisaatiota, jolloin solusykli pysähtyy vaiheeseen G2/M, mikä johtaa lopulta apoptoottiseen solukuolemaan. Sytotoksisuusmääritysten *in vitro* tulokset osoittavat, että DM1 on 20–200 kertaa voimakkaampi kuin taksaanit ja vinkaalkaloidit.
- MCC-linkkerin on tarkoitus vähentää DM1:n systeemistä vapautumista ja tehostaa sen täsmäkuljetusta, minkä osoittavat hyvin pienet plasmassa todetut vapaan DM1:n pitoisuudet.

Kliininen teho

TDM4370g/BO21977

Vaiheen III, satunnaistettu, kansainvälinen, avoin, kliininen monikeskustutkimus toteutettiin HER2-positiivista, leikkaushoitoon soveltumatonta paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet taksaani- ja trastutsumabipohjaista hoitoa, mukaan lukien potilaat, jotka olivat saaneet aiemmin trastutsumabihoitoa ja jotakin taksaania adjuvanttihoitona ja joiden tauti oli edennyt adjuvanttihoiton aikana tai kuuden kuukauden kuluessa adjuvanttihoiton päättymisestä. Tutkimukseen otettiin mukaan vain potilaat, joiden Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka oli 0 tai 1. Potilaiden rintakasvainnäyte piti ennen tutkimukseen mukaan tuloa varmistaa keskuslaboratoriossa HER2-positiiviseksi, joksi oli määritelty pisteet 3+ IHC-menetelmällä tai *in situ* -hybridisaatiolla todettu geenimonistuma. Potilaiden ja kasvainten lähtötilanteen ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitoryhmien välillä. Potilaat, joilla oli etäpesäkkeitä aivoissa, soveltuivat mukaan tutkimukseen, jos he eivät tarvinneet hoitoa oireiden hallinnassa pitämiseen. Trastutsumabiemtansiinihoitoon satunnaistettujen potilaiden iän mediaani oli 53 vuotta, suurin osa potilaista (99,8 %) oli naisia, suurin osa (72 %) oli valkoihoisia ja 57 %:lla oli estrogeenireseptori- ja/tai progesteronireseptoripositivinen tauti. Tutkimuksessa verrattiin trastutsumabiemtansiinin turvallisuutta ja tehoa lapatinibista ja kapesitabiinista koostuvan yhdistelmähoiton turvallisuuteen ja tehoon. Yhteensä 991 potilasta satunnaistettiin saamaan trastutsumabiemtansiinia tai lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmää seuraavasti:

- trastutsumabiemtansiiniryhmä: 3,6 mg/kg trastutsumabiemtansiinia laskimoon 30–90 minuutin kestoisena infuusiona 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1
- vertailuryhmä (lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoito): lapatinibia 1250 mg/vrk suun kautta kerran päivässä 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin jokaisena päivänä sekä kapesitabiinia 1000 mg/m² suun kautta kaksi kertaa päivässä 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1–14.

Tutkimuksen ensisijaiset tehon päätapahtumat olivat riippumattoman arviointilautakunnan arvioima taudin etenemisvapaa aika (progression-free survival, PFS) ja kokonaiselossaolo (overall survival, OS) (ks. taulukko 8 sekä kuvat 1 ja 2).

Kliinisen tutkimuksen aikana arvioitiin myös aikaa oireiden etenemiseen, mikä määriteltiin 5 pisteen vähenemisenä syövän hoitotuloksen selvittämiseen tutkimuksessa käytetyn Trials Outcome

Index-Breast (TOI-B) -kyselyn toiminnallista elämänlaatua koskevan the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life (FACT-B QoL) -osiossa. TOI-B-kyselytuloksen 5 pisteen muutos katsotaan kliinisesti merkitseväksi. Kadcyla pidensi potilaiden raportoimaa aikaa oireiden etenemiseen 7,1 kuukauteen verrattuna 4,6 kuukauteen vertailuryhmässä (riskisuhde 0,796 (0,667, 0,951); p-arvo 0,0121). Tiedot on saatu avoimesta tutkimuksesta eikä varmoja johtopäätöksiä voida tehdä.

Taulukko 8 Tutkimuksen TDM4370g/BO21977 (EMILIA) tehon yhteenveto

	Lapatinibi + kapesitabiini n = 496	Trastutsumabi- emtansiini n = 495
Ensisijaiset päätetapahtumat		
Riippumattoman arviointilautakunnan arvio taudin etenemisvapaasta ajasta		
Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma esiintyi	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
Taudin etenemisvapaan elossaoloajan mediaani (kuukautta)	6,4	9,6
Riskisuhde (ositettu*)	0,650	
Riskisuhteen 95 %:n luottamusväli	(0,549, 0,771)	
p-arvo (Log-rank-testi, ositettu*)	< 0,0001	
Kokonaiselossaolo**		
Kuolleiden potilaiden lukumäärä (%)	182 (36,7 %)	149 (30,1 %)
Elosaoloajan mediaani (kuukautta)	25,1	30,9
Riskisuhde (ositettu*)	0,682	
Riskisuhteen 95 %:n luottamusväli	(0,548, 0,849)	
p-arvo (Log-rank-testi*)	0,0006	
Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat		
Tutkijan arvio taudin etenemisvapaasta ajasta		
Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma esiintyi	335 (67,5 %)	287 (58,0 %)
Taudin etenemisvapaan ajan mediaani (kuukautta)	5,8	9,4
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,658 (0,560, 0,774)	
p-arvo (Log-rank-testi*)	< 0,0001	
Objektiivinen vasteluku		
Potilaat, joilla mitattavissa oleva tauti	389	397
Niiden potilaiden lukumäärä, joilla todettiin objektiivinen vaste (%)	120 (30,8 %)	173 (43,6 %)
Ero (95 %:n luottamusväli)	12,7 % (6,0, 19,4)	
p-arvo (Mantel-Haenszelin khiin neliö-testi*)	0,0002	

	Lapatinibi + kapesitabiini n = 496	Trastutsumabi- emtansiini n = 495
Objektiivisen vasteen kesto aika (kuukautta)		
Niiden potilaiden lukumäärä, joilla todettiin objektiivinen vaste	120	173
95 %:n luottamusvälin mediaani	6,5 (5,5, 7,2)	12,6 (8,4, 20,8)

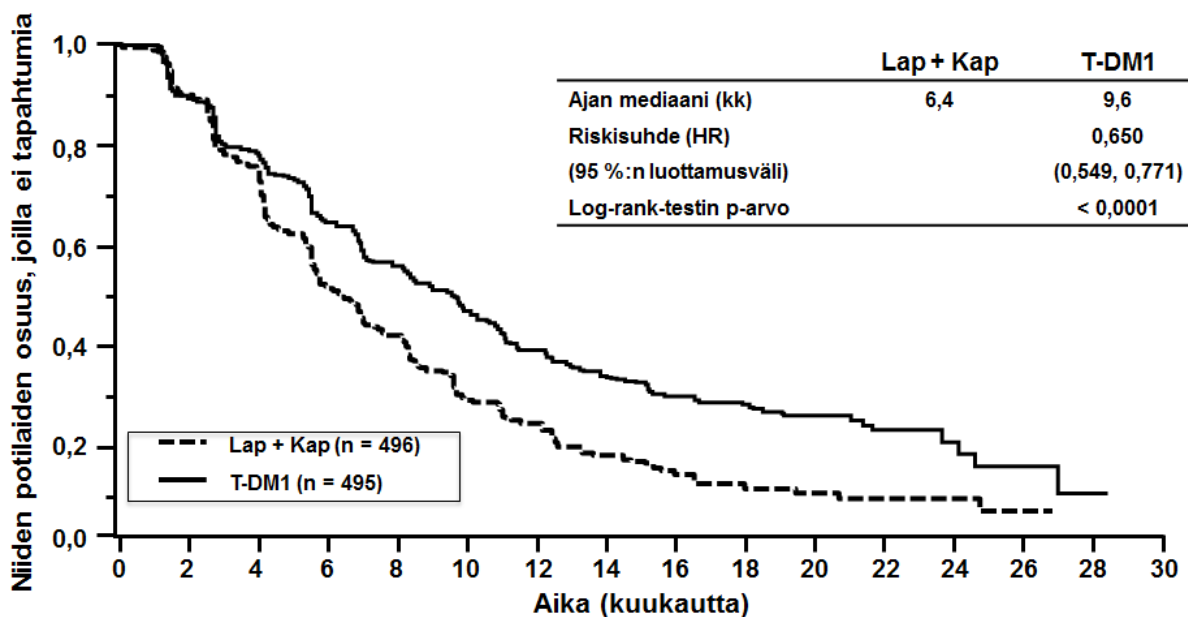
Kokonaiselossaolo: overall survival, OS; taudin etenemisvapaa aika: progression-free survival, PFS; objektiivinen vasteluku: objective response rate, ORR; objektiivinen vaste: objective response, OR; riippumaton arviointilautakunta: independent review committee, IRC; riskisuhde: hazard ratios, HR; luottamusväli: confidence interval, CI

* Ositus: maantieteellinen alue (Yhdysvallat, Länsi-Eurooppa, muu), paikallisesti edenneen tai metastasoituneen taudin hoitoon aikaisemmin annettujen solunsalpaajahoitojen lukumäärä (0–1 vs. > 1), ja viskeraalinen vs. ei-viskeraalinen tauti.

** Kokonaiselossaolon (OS) välianalyysi tehtiin, kun oli havaittu 331 tapahtumaa. Koska tässä analyysissä ylitettiin tehon raja, se katsottiin lopulliseksi analyysiksi.

Hoidosta todettiin olevan hyötyä niille potilaille, joiden tauti oli relapsoitunut 6 kuukauden kuluessa adjuvanttihoiton päättymisestä ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet mitään systeemistä syöpähoitoa metastasoituneeseen tautiin (n = 118); taudin etenemisvapaa ajan riskisuhde oli 0,51 (95 %:n luottamusväli: 0,30, 0,85) ja kokonaiselossaolon riskisuhde oli 0,61 (95 %:n luottamusväli: 0,32, 1,16). Taudin etenemisvapaa ajan mediaani oli trastutsumabiemtansiinia saaneessa ryhmässä 10,8 kuukautta, mutta kokonaiselossaolon mediaaniaikaa ei saavutettu, ja vastaavat ajat lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmää saaneessa ryhmässä olivat 5,7 kuukautta ja 27,9 kuukautta.

Kuva 1 Riippumattoman arviointilautakunnan (IRC) arvioiman taudin etenemisvapaa elossaoloajan Kaplan-Meier-käyrä



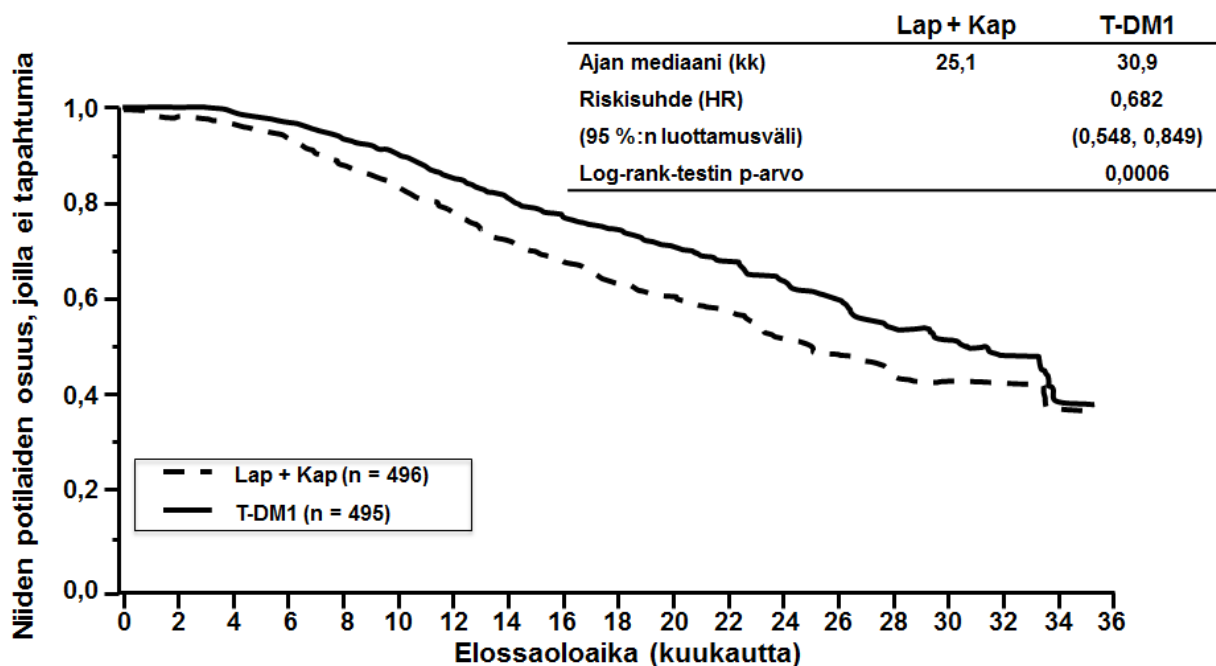
Riskiryhmän potilaiden lukumäärä:

Lap + Kap 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: trastutsumabiemtansiini; Lap: lapatinibi; Kap: kapesitabiini.

Riskisuhde on arvioitu ositetun Coxin mallin perusteella; p-arvo on arvioitu ositetun log-rank-testin perusteella.

Kuva 2 Kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-käyrä



Riskiryhmän potilaiden lukumäärä:

Lap + Kap	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: trastutsumabiehmansiini; Lap: lapatinibi; Kap: kapesitabiini

Riskisuhde on arvioitu ositetun Coxin mallin perusteella; p-arvo on arvioitu ositetun log-rank-testin perusteella.

Tutkimuksessa TDM4370g/BO21977 todettiin trastutsumabiehmansiinihoidosta yhdenmukainen hyöty suurimmassa osassa ennalta määritellyistä arvioituista potilasryhmistä, mikä tukee kokonaistuloksen painoarvoa. Potilasryhmässä, joiden tauti oli hormonireseptorinegatiivinen (n = 426), taudin etenemisvapaan ajan riskisuhde oli 0,56 (95 %:n luottamusväli: 0,44, 0,72) ja kokonaiselossaolon riskisuhde oli 0,75 (95 %:n luottamusväli: 0,54, 1,03). Potilasryhmässä, joiden tauti oli hormonireseptoriposiitivinen (n = 545), taudin etenemisvapaan ajan riskisuhde oli 0,72 (95 %:n luottamusväli: 0,58, 0,91) ja kokonaiselossaolon riskisuhde oli 0,62 (95 %:n luottamusväli: 0,46, 0,85).

Potilasryhmässä, joiden tauti ei ollut mitattavissa (n = 205), taudin etenemisvapaan ajan riskisuhde oli riippumattoman arviointilautakunnan arvion perusteella 0,91 (95 %:n luottamusväli: 0,59, 1,42) ja kokonaiselossaolon riskisuhde oli 0,96 (95 %:n luottamusväli: 0,54, 1,68). Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden (n = 138 yhteensä kummassakin hoitoryhmässä) taudin etenemisvapaan ajan riskisuhde oli 1,06 (95 %:n luottamusväli: 0,68, 1,66) ja kokonaiselossaolon riskisuhde oli 1,05 (95 %:n luottamusväli: 0,58; 1,91). 65–74-vuotiaiden potilaiden (n = 113), taudin etenemisvapaan ajan riskisuhde oli riippumattoman arviointilautakunnan arvion perusteella 0,88 (95 %:n CI: 0,53, 1,45) ja kokonaiselossaolon riskisuhde oli 0,74 (95 %:n luottamusväli: 0,37, 1,47). Potilasryhmässä, jossa potilaat olivat vähintään 75-vuotiaita, taudin etenemisvapaan ajan riskisuhde oli riippumattoman arviointilautakunnan arvion perusteella 3,51 (95 %:n luottamusväli: 1,22, 10,13) ja kokonaiselossaolon riskisuhde oli 3,45 (95 %:n luottamusväli: 0,94, 12,65). Vähintään 75-vuotiaiden potilaiden ryhmässä ei hoidosta osoitettu hyötyä taudin etenemisvapaan ajan eikä kokonaiselossaolon suhteen, mutta potilasryhmä oli liian pieni (n = 25), jotta selkeitä johtopäätöksiä olisi voitu tehdä.

Seuranta-ajan deskriptiivisessä kokonaiselossaoloanalyysissä riskisuhde oli 0,75 (95 %:n luottamusväli: 0,64, 0,88). Kokonaiselossaoloajan mediaani oli trastutsumabiehmansiiniryhmässä 29,9 kuukautta verrattuna 25,9 kuukauteen lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Seuranta-ajan deskriptiivisen kokonaiselossaoloanalyysin ajankohtana yhteensä 27,4 % lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista oli siirtynyt

trastutsumabiehmansiiniryhmään. Herkkyysanalyysissä, jossa hoitoryhmästä toiseen siirtyneet potilaat sensuroitiin siirtymisajankohtana, riskisuhde oli 0,69 (95 %:n luottamusväli 0,59, 0,82). Seuranta-ajan deskriptiivisen analyysin tulokset ovat yhdenmukaiset kokonaiselossaolon varmistusanalyysin kanssa.

TDM4450g

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen II monikeskustutkimuksessa verrattiin trastutsumabiehmansiinin sekä trastutsumabin ja dosetakselin yhdistelmän vaikutusta HER-2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa metastasoituneen taudin hoitoon. Potilaat satunnaistettiin saamaan 3,6 mg/kg trastutsumabiehmansiinia laskimoon 3 viikon välein (n = 67) tai aloitusannoksen 8 mg/kg trastutsumabia laskimoon ja sen jälkeen 6 mg/kg laskimoon 3 viikon välein yhdistelmänä laskimoon 3 viikon välein annetun dosetakseliannoksen 75–100 mg/m² kanssa (n = 70).

Ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima taudin etenemisvapaa aika. Taudin etenemisvapaan ajan mediaani oli trastutsumabin ja dosetakselin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 9,2 kuukautta ja trastutsumabiehmansiinia saaneessa ryhmässä 14,2 kuukautta (riskisuhde 0,59, p = 0,035), ja seuranta-ajan mediaani oli kummassakin ryhmässä noin 14 kuukautta. Objektiiivinen vasteluku (ORR) oli trastutsumabin ja dosetakselin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 58,0 % ja trastutsumabiehmansiinia saaneessa ryhmässä 64,2 %. Vasteen kestoajan mediaania ei saavutettu trastutsumabiehmansiiniryhmässä vs. 9.5 kuukauteen vertailuryhmässä.

TDM4374g

Vaiheen II yhden ryhmän avoimessa tutkimuksessa selvitettiin trastutsumabiehmansiinin vaikutuksia HER2-positiivista parantumattomaa, paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla. Kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin HER2-kohdennettua hoitoa (trastutsumabia ja lapatinibia) ja solunsalpaajaa (antrasykliiniä, taksaania ja kapesitabiinia) neoadjuvanttihoiton, adjuvanttihoiton, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen taudin yhteydessä. Potilaan missä tahansa tilanteessa saamien syöpälääkkeiden lukumäärän mediaani oli 8,5 (vaihteluväli 5–19) ja metastasoituneen taudin yhteydessä 7,0 (vaihteluväli 3–17), mukaan lukien kaikki rintasyöpän hoitoon tarkoitetut lääkeaineet.

Potilaat (n = 110) saivat 3,6 mg/kg trastutsumabiehmansiinia laskimoon 3 viikon välein, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui haittaavaa toksisuutta.

Keskeiset tehon analyysit olivat riippumattomaan radiologiseen arvioon perustuva objektiiivinen vasteluku (ORR) ja objektiiivisen vasteen kesto aika. Objektiiivinen vasteluku oli sekä riippumattoman arviointilautakunnan että tutkijan arvion perusteella 32,7 % (95 %:n luottamusväli: 24,1, 42,1), n = 36 vasteen saanutta. Vasteen kestoajan mediaania ei riippumattoman arviointilautakunnan mukaan saavutettu (95 %:n luottamusväli, 4,6 kuukautta – ei arvioitavissa).

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset trastutsumabiehmansiinin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien rintasyöpän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Trastutsumabiehmansiini annetaan laskimoon. Muita antoreittejä ei ole tutkittu.

Jakautuminen

Tutkimuksessa TDM4370g/BO21977 trastutsumabiehmansiinia 3,6 mg/kg laskimoon 3 viikon välein saaneiden potilaiden seerumin keskimääräinen maksimipitoisuus (C_{max}) trastutsumabiehmansiinia oli 83,4 (± 16,5) µg/ml. Laskimoon annetun trastutsumabiehmansiinin sentraalinen jakautumistilavuus oli populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 3,13 l ja likimäärin plasman tilavuus.

Biotransformaatio (trastutsumabiemtansiini ja DM1)

Trastutsumabiemtansiini käy oletettavasti solujen lysosomeissa läpi proteolyyttisen dekonjugation ja katabolian.

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* -metaboliatutkimukset viittaavat siihen, että trastutsumabiemtansiinin pienimolekyylinen komponentti DM1 metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä ja vähemmässä määrin CYP3A5:n välityksellä. DM1 ei estänyt pääasiassa CYP450-entsyymejä *in vitro*. Trastutsumabiemtansiinin kataboliitteja MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 ja DM1 havaittiin pieninä pitoisuuksina ihmisen plasmassa. DM1 oli P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti *in vitro*.

Eliminaatio

Trastutsumabiemtansiinin puhdistuma HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastaville potilaille laskimoon annettuna oli populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 0,68 l/vrk ja eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli noin 4 vuorokautta. Trastutsumabiemtansiinin kumuloitumista ei havaittu 3 viikon välein toistettujen laskimoon annettujen infuusioiden jälkeen.

Trastutsumabiemtansiinin tilastollisesti merkitseviksi farmakokineettisten parametrien kovariaateiksi tunnistettiin populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella kehon paino, albumiini, kohdekasvainten pisimmän läpimitan summa kiinteiden kasvainten hoitovasteen arviointiin käytettävien RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) -kriteerien perusteella, HER2:n ekstrasellulaarisen domeenin vapautuminen, lähtötilanteen trastutsumabipitoisuudet ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT). Näiden kovariaattien vaikutuksen voimakkuus trastutsumabiemtansiinialtistukseen viittaa kuitenkin siihen, ettei näillä kovariaateilla todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta trastutsumabiemtansiinialtistukseen. Eksploratiivinen analyysi osoitti lisäksi, että kovariaattien (eli munuaisten toiminta, rotu ja ikä) vaikutus kokonaistrastutsumabin ja DM1:n farmakokinetiikkaan oli vähäistä eikä sillä ollut kliinistä merkitystä. Trastutsumabiemtansiinin kataboliitit, DM1, Lys-MCC-DM1, ja MCC-DM1 mukaan lukien, erittyivät nonkliinisissä tutkimuksissa pääasiassa sappinesteeseen ja eliminoituivat minimaalisesti virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Laskimoon 3 viikon välein annetun trastutsumabiemtansiinin farmakokinetiikka oli lineaarinen annosalueella 2,4–4,8 mg/kg. Puhdistuma oli nopeampi, jos potilaan saama annos oli 1,2 mg/kg tai pienempi.

Ikäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei ikä vaikuttanut trastutsumabiemtansiinin farmakokinetiikkaan. Trastutsumabiemtansiinin farmakokinetiikassa ei havaittu merkittäviä eroja < 65-vuotiaiden (n = 577), 65–75-vuotiaiden (n = 78) ja > 75-vuotiaiden (n = 16) potilaiden välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty varsinaisia farmakokineettisiä tutkimuksia. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei kreatiniinipuhdistuma vaikuta trastutsumabiemtansiinin farmakokinetiikkaan. Trastutsumabiemtansiinin farmakokinetiikka oli lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma CLcr 60–89 ml/min, n = 254 ja vastaavasti CLcr 30–59 ml/min, n = 53) samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CLcr ≥ 90 ml/min, n = 361). Vain vähän farmakokineettisiä tietoja on saatavilla vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CLcr 15–29 ml/min) sairastavista potilaista (n = 1), jonka vuoksi annossuosituksia ei voida antaa.

Maksan vajaatoiminta

Maksa on ensisijainen DM1:tä ja DM1:tä sisältäviä kataboliitteja elimistöstä poistava elin. Trastutsumabiehmansiiin ja DM1:tä sisältävien kataboliittien farmakokinetiikkaa tutkittiin antamalla trastutsumabiehmansiiinia annoksina 3,6 mg/kg metastasoitunutta HER2-positiivista rintasyöpää sairastaville potilaille, joiden maksan toiminta oli normaali (n = 10) tai jotka sairastivat lievää (Child-Pugh A; n = 10) tai keskivaikeaa (Child-Pugh B; n = 8) maksan vajaatoimintaa.

- DM1:n ja DM1:tä sisältävien kataboliittien (Lys-MCC-DM1 ja MCC-DM1) pitoisuudet plasmassa olivat pienet ja verrannolliset maksan vajaatoimintaa sairastavien ja sairastamattomien välillä.

- Systeminen altistus (AUC) trastutsumabiehmansiiinille oli hoitosykliissä 1 lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin 38 % ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin 67 % pienempi kuin potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali. Toistettujen annosten jälkeen hoitosykliissä 3 altistus trastutsumabiehmansiiinille (AUC) oli lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla samansuuruinen kuin potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali.

Trastutsumabiehmansiiinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla.

Muut erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei rotu oletettavasti vaikuta trastutsumabiehmansiiinin farmakokinetiikkaan. Koska suurin osa trastutsumabiehmansiiinilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista oli naisia, sukupuolen vaikutusta trastutsumabiehmansiiinin farmakokinetiikkaan ei ole varsinaisesti tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläintoksisuus ja/tai -farmakologia

Rotat ja apinat sietivät hyvin annetut trastutsumabiehmansiiiniannokset, joka olivat enimmillään 20 mg/kg (rotille) ja 10 mg/kg (apinoille), mikä vastaa kummallakin lajilla annosta 2040 µg DM1/m², joka puolestaan vastaa suunnilleen potilaille annettavaa trastutsumabiehmansiiinin kliinistä annosta. GLP-toksisuustutkimuksissa todettiin kummassakin eläinmallissa osittain tai täysin korjautuvaa annosriippuvaista toksisuutta, mistä poikkeuksen muodostivat korjautumaton perifeerinen aksonaalinen toksisuus (jota havaittiin vain apinalla annoksilla ≥ 10 mg/kg) sekä lisääntymiselintoksisuus (havaittiin vain rotalla annoksilla 60 mg/kg). Toksisuus kohdistui pääasiassa maksaan (kohonnut maksaentsyymipitoisuudet) annoksilla ≥ 20 mg/kg (rotalla) ja ≥ 10 mg/kg (apinalla), luuytimeen (vähentynyt trombosyytti- ja veren valkosolunäärä)/veriarvoihin annoksilla ≥ 20 mg/kg (rotalla) ja ≥ 10 mg/kg (apinalla) ja imukudoselimiin annoksilla ≥ 20 mg/kg (rotalla) ja ≥ 3 mg/kg (apinalla).

Mutageenisuus

DM1 oli kerta-annoksilla *in vivo* tehdyssä rotan luuytimen mikrotumamäärityksessä aneugeeninen ja klastogeeninen altistuksilla, jotka olivat verrannolliset trastutsumabiehmansiiinia saaneilla ihmisillä mitattuihin DM1:n keskimääräisiin maksimipitoisuuksiin. DM1 ei ollut mutageeninen *in vitro* bakteerien käänteismutaatiomäärityksessä (Ames).

Hedelmällisyyden heikkeneminen ja teratogeenisuus

Trastutsumabiehmansiiinilla ei ole tehty erityisesti hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia. Hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia voidaan yleisten eläintoksisuustutkimusten tulosten perusteella kuitenkin olettaa esiintyvän.

Trastutsumabiemtansiinilla ei ole tehty erityisesti alkion ja sikiön kehitystä koskevia eläintutkimuksia. Trastutsumabilla on todettu kliinisessä käytössä kehitystoksisuutta, vaikka sitä ei ennakoitu nonkliinisessä tutkimusohjelmassa. Maytansiinilla on lisäksi todettu nonkliinisissä tutkimuksissa kehitystoksisuutta, mikä viittaa siihen, että trastutsumabiemtansiinin mikrotubulusten muodostumista estävä maytansiinin sukuinen solunsalpaajakomponentti DM1 on samalla tavoin teratogeeninen ja mahdollisesti alkiotoksinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sukkiinihappo
Natriumhydroksidi
Sakkarooosi
Polysorbaatti 20

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä laimentaa muilla lääkevalmisteilla, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Kuiva-aineen liuottamisessa tai laimentamisessa ei saa käyttää glukoosiliuosta (5 %), koska se aiheuttaa proteiinien aggregoitumista.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

3 vuotta.

Liuotettu kuiva-aine eli välikonsentraatti

Välikonsentraatin on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili enintään 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, välikonsentraatin sisältäviä injektio pulloja voidaan säilyttää enintään 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, edellyttäen että kuiva-aine on liuotettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Valmiste on tämän jälkeen hävitettävä.

Laimennettu liuos

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusio liuosta tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infuusio liuosta sisältävään infuusiopussiin laimennettu Kadcyla on stabiili enintään 24 tunnin ajan 2 °C – 8 °C:ssa, edellyttäen että liuos on valmistettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Liuoksessa saattaa olla säilytyksen aikana havaittavissa hiukkasia, jos se on laimennettu 0,9-prosenttiseen natriumkloridiin (ks. kohta 6.6).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Välikonsentraatin ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kadcyla 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Kadcyla on pakattu 15 ml:n (100 mg) tyyppin 1 lasiseen injektiopulloon, joka on suljettu fluoriresiinilaminaattipäällysteisellä harmaalla butyylikumitulpalla ja sinetöity alumiinisinetillä, jossa on valkoinen irti napsautettava muovilevy.

Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

Kadcyla 160 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Kadcyla on pakattu 20 ml:n (160 mg) tyyppin 1 lasiseen injektiopulloon, joka on suljettu fluoriresiinilaminaattipäällysteisellä harmaalla butyylikumitulpalla ja sinetöity alumiinisinetillä, jossa on purppuranvärinen irti napsautettava muovilevy.

Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Asianmukaista aseptista tekniikkaa on noudatettava. Asianmukaisia solunsalpaajalääkevalmisteiden valmistusmenetelmiä on noudatettava.

Välikonsentraatti on laimennettava edelleen polyvinyylidikloridi (PVC) infuusiopussissa tai lateksia ja PVC:tä sisältämättömässä polyolefiini-infuusiopussissa.

Kun välikonsentraatti on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuokseen, infuusiioletkussa on käytettävä 0,20 tai 0,22 mikronin polyeetterisulfonisuodatinta (PES-suodatinta).

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Kadcyla (trastutsumabiemtansiini) eikä Herceptin (trastutsumabi).

Ohjeet kuiva-aineen liuottamiseen eli välikonsentraatin valmistamiseen

- 100 mg trastutsumabiemtansiinia sisältävä injektiopullo: Injisoi steriilin ruiskun avulla 5 ml steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä hitaasti injektiopulloon.
- 160 mg trastutsumabiemtansiinia sisältävä injektiopullo: Injisoi steriilin ruiskun avulla 8 ml steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä hitaasti injektiopulloon.
- Pyörittele injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Älä ravista.

Välikonsentraatti on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole hiukkasia ja värimuutoksia havaittavissa. Välikonsentraatissa ei saa olla hiukkasia silmin havaittavissa, ja sen on oltava kirkasta tai hieman opaalinhoitoista (väriltään väritöntä tai vaaleanruskeaa). Älä käytä liuosta, jos siinä on hiukkasia näkyvissä tai se on sameaa tai sen väri on muuttunut.

Laimennusohjeet

Laske tarvittava välikonsentraatin liuostilavuus annoksen 3,6 mg trastutsumabiemtansiinia/painokg perusteella (ks. kohta 4.2):

$$\text{Tilavuus (ml)} = \frac{\text{Annettava kokonaisannos (paino (kg) \times \text{annos (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/ml, välikonsentraatin pitoisuus)}}$$

Vedä injektiopullostasi asianmukainen liuostilavuus ja lisää se 250 ml 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infuusioliuosta tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta sisältävään infuusiopussiin. Glukoosiliuosta (5 %) ei saa käyttää (ks. kohta 6.2). 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infuusioliuosta käytettäessä infuusiioletkussa ei tarvitse olla 0,20 tai 0,22 µm:n

polyeetterisulfonisuodatinta (PES-suodatinta). Jos infuusioon käytetään 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta, infuusioletkussa on käytettävä 0,20 tai 0,22 mikronin polyeetterisulfonisuodatinta (PES-suodatinta). Infuusio on annettava heti liuksen käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Infuusioliuos ei saa jäätyä eikä sitä saa ravistaa säilytyksen aikana.

Hävittäminen

Käyttökuntoon saatettu valmiste ei sisällä säilytysainetta ja se on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15. marraskuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Sveitsi

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on sovittava jäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa Kadcytaa koskevan opasmateriaalin sisällöstä ja muodosta sekä viestintäsuunnitelmasta ennen kuin Kadcyta tuodaan kussakin jäsenvaltiossa markkinoille.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että Kadcyilan markkinoille tullessa kaikki Kadcyila- ja/tai Herceptin-valmistetta potilaille mahdollisesti määräävät, toimittavat tai antavat terveydenhuollon ammattilaiset ovat saaneet terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun opasmateriaalipaketin. Tähän terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettuun opasmateriaalipakettiin pitää sisältyä:

- Kadcyilan valmisteyhteenveto
- Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetut tiedot

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettujen tietojen pitää sisältää seuraavat keskeiset viestit:

1. Kadcyila ja Herceptin ovat kaksi hyvin erilaista valmistetta ja niiden vaikuttavat aineet ovat erilaiset, eikä niitä saa koskaan vaihtaa keskenään. Kadcyila EI ole Herceptin-valmisteen rinnakkaisvalmiste ja sen ominaisuudet, käyttöaiheet ja annostus ovat erilaiset.
2. Kadcyila on humanisoitua anti-HER-2 IgG1 -vasta-ainetta, trastutsumabia ja mikrotubulusten muodostumista estävää maytansiinijohdosta, DM1:tä, sisältävä vasta-ainekonjugaatti.
3. Älä korvaa Kadcyilaa Herceptin-valmisteella äläkä yhdistä niitä.
4. Älä anna Kadcyilaa yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa.
5. Älä anna Kadcyilaa suurempina annoksina kuin 3,6 mg/kg kerran kolmessa viikossa.
6. Jos lääkemääräys Kadcyila-hoitoon on annettu sähköisesti (sähköinen resepti), on tärkeää varmistaa, että määrätty lääkevalmiste on trastutsumabiemtansiinia eikä trastutsumabia.
7. Sekä Kadcyilan kauppanimi että sen vaikuttavan aineen nimi (trastutsumabiemtansiini) on mainittava ja varmistettava valmistetta määrättäessä, infuusioliuosta valmistettaessa ja annettaessa Kadcyilaa potilaalle. On varmistettava, että vaikuttavan aineen nimi on trastutsumabiemtansiini.
8. Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää lukea valmisteyhteenveto ja varmistaa ulkopakkauksesta ja injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Kadcyila eikä Herceptin.
9. Kuvaus Kadcyilan ja Herceptinin käyttöaiheiden, annoksen, antotavan ja pakkausten keskeisistä eroista.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kadcyla 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
trastutsumabiehmansiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuosta, sisältää 100 mg
trastutsumabiehmansiinia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää
20 mg/ml trastutsumabiehmansiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sukkiinihappo, natriumhydroksidi, sakkaroosi, polysorbaatti 20.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi 100 mg:n injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti.

Annetaan sytostaattien käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C)

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/885/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kadcyla 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
trastutsumabieptansiini
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Laskimoon käyttökuuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kadcyla 160 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
trastutsumabiehmansiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuosta, sisältää 160 mg
trastutsumabiehmansiinia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi 8 ml:n injektiopullo sisältää
20 mg/ml trastutsumabiehmansiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sukkiinihappo, natriumhydroksidi, sakkaroosi, polysorbaatti 20.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi 160 mg:n injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti.

Annetaan sytostaattien käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C)

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/885/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kadcyla 160 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
trastutsumabieptansiini
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Laskimoon käyttökuuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

160 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Kadcyla 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Kadcyla 160 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
trastutsumabiemtansiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle aloitetaan tämän lääkkeen antaminen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kadcyla on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Kadcylaa
3. Miten Kadcylaa annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kadcylan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kadcyla on ja mihin sitä käytetään

Mitä Kadcyla on

Kadcyla sisältää vaikuttavana aineena trastutsumabiemtansiinia, joka koostuu kahdesta toisiinsa liitetystä aineosasta:

- trastutsumabista, joka on erääseen antigeeniin (kohdeproteiiniin) valikoivasti sitoutuva monoklonaalinen vasta-aine. Tätä antigeenia kutsutaan ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2:ksi (HER2). HER2:ta esiintyy runsaasti joidenkin syöpäsolujen pinnalla, missä se stimuloi niiden kasvua. Kun trastutsumabi sitoutuu HER2:een, se voi pysäyttää syöpäsolujen kasvun ja aiheuttaa niiden kuoleman.
- DM1:stä, joka on syöpälääkeaine, joka aktivoituu kun Kadcyla pääsee syöpäsolun sisään.

Mihin Kadcylaa käytetään

Kadcylaa käytetään aikuisten rintasyövän hoitoon, kun

- syöpäsoluissa on runsaasti HER2-proteiineja. Lääkäri määrittää tämän syöpäsoluista.
- olet jo aiemmin saanut trastutsumabihoitoa sekä taksaaniksi kutsuttua lääkettä.
- syöpä on levinnyt rintojen läheisyydessä oleville alueille tai muualle elimistöön.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Kadcylaa

Sinulle ei saa antaa Kadcylaa

- jos olet allerginen trastutsumabiemtansiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Sinulle ei saa antaa Kadcylaa, jos edellä mainittu koskee sinua. Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, ennen kuin saat Kadcyla-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat Kadcylaa

- jos sinulla on joskus trastutsumabihoidon aikana ollut vakava infuusioon liittynyt reaktio, tyypillisiä oireita ovat mm. kasvojen ja kaulan punoitus, vilunväristykset, kuume, hengenahdistus, hengitysvaikeudet, nopea sydämensyke ja verenpaineen lasku

- jos käytät veronohennuslääkkeitä (esim. varfariinia, hepariinia).
- jos sinulla on aikaisemmin ollut ongelmia maksan kanssa. Lääkäri tutkii maksan toiminnan verikokeen avulla ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen kuin sinulle annetaan Kadcyli-hoitoa.

Tarkkaile hättävaiikutuksia

Kadcyli voi pahentaa joitakin jo olemassa olevia sairauksia tai aiheuttaa hättävaiikutuksia. Katso tarkemmin kohdasta 4, millaisten hättävaiikutusten ilmaantumista sinun on tarkkailtava.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat Kadcyli-hoidon aikana jonkin seuraavista vakavista hättävaiikutuksista:

- **Hengitysvaikeudet:** Kadcyli voi aiheuttaa vakavia hengitysvaikeuksia, kuten hengästyneisyyttä (joko levossa tai jonkintyyppisen rasituksen yhteydessä) ja yskää. Nämä voivat olla mahdollisesti vakavan tai jopa kuolemaan johtavan keuhkotulehduksen oireita. Jos sinulle kehittyi keuhkosairaus, lääkäri saattaa lopettaa hoitosi tällä lääkkeellä.
- **Maksan toimintahäiriöt:** Kadcyli voi aiheuttaa maksatulehduksen tai vaurioittaa maksasoluja, jolloin maksa ei enää toimi normaalisti. Tulehtuneet tai vaurioituneet maksasolut saattavat päästää tavanomaista suurempia määriä tiettyjä aineita (maksasäilyttäjä) verenkiertoon, jolloin verikokeen avulla todettava maksasäilyttäjäpitoisuus saattaa olla suurentunut. Tämä on useimmiten oireetonta. Oireena voi esiintyä ihon ja silmänvalkuaisten muuttuminen keltaiseksi. Lääkäri tutkii maksan toiminnan verikokeen avulla ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana.

Toinen mahdollisesti esiintyvä harvinainen poikkeavuus on nodulaariseksi regeneratiiviseksi hyperplasiaksi kutsuttu maksasairaus. Tämä sairaus aiheuttaa muutoksia maksan rakenteeseen ja voi vaikuttaa maksan toimintaan. Tästä voi ajan mittaan aiheutua oireina mm. turvotuksen tunnetta tai vatsan turpoamista nesteen kertymisen seurauksena tai verenvuotoa ruokatorven tai peräsuolen vaurioituneista verisuonista.

- **Sydämen häiriöt:** Kadcyli voi heikentää sydänlihasta. Jos sydänlihas on heikko, potilaalle saattaa kehittyä oireina esim. hengenahdistusta levossa tai nukkumisen aikana, rintakipua, jalkojen tai käsivarsien turpoamista sekä tuntemuksia nopeasta tai epäsäännöllisestä sydämen sykkeestä. Lääkäri tutkii sydämen toiminnan ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana. Kerro lääkärille heti, jos huomaat jonkin edellä mainituista oireista.
- **Infuusion liittyvät reaktiot tai allergiset reaktiot:** Kadcyli voi aiheuttaa infuusion aikana tai infuusion antamisen jälkeisenä päivänä kasvojen ja kaulan punoitusta, vilunväristysohtauksia, kuumetta, hengitysvaikeuksia, matalaa verenpainetta, nopeaa sydämen sykettä, kasvojen tai kielen äkillistä turpoamista tai nielemisvaikeuksia. Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkkailee sinua näiden oireiden havaitsemiseksi. Jos sinulle kehittyi reaktio, he hidastavat infuusion antonopeutta tai lopettavat infuusionannon ja saattavat antaa sinulle hättävaiikutuksiin hoitoa. Infuusiota saatetaan jatkaa sen jälkeen, kun oireet ovat hävinneet.
- **Verenvuotohäiriöt:** Kadcyli voi vähentää veressä olevien verihiutaleiden määrää. Verihiutaleet vaikuttavat veren hyytymiseen, joten sinulla saattaa esiintyä odottamatonta mustelmien ilmaantumista tai verenvuotoa (esim. verenvuotoa nenästä tai ikenistä). Lääkäri ottaa sinulta säännöllisesti verikokeita verihiutaleiden vähenemisen havaitsemiseksi. Kerro lääkärille heti, jos havaitset odottamatonta mustelmien ilmaantumista tai verenvuotoa.
- **Hermoston häiriöt:** Kadcyli voi vaurioittaa hermoja. Sinulla saattaa esiintyä pistelyä, kipua, tunnottomuutta, kutinaa, kihelmöintiä sekä käsien ja jalkaterien pistelyä. Lääkäri seuraa sinua hermoston häiriöiden oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin edellä mainituista hättävaiikutuksista.

Lapset ja nuoret

Kadcylaa ei suositella alle 18-vuotiaille, koska sen tehosta tässä ikäryhmässä ei ole tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Kadcyla

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät

- verenohennuslääkkeitä, kuten varfariinia, tai veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä, kuten asetyylisalisyylihappoa
- ketokonatsoliksi, itrakonatsoliksi tai vorikonatsoliksi kutsuttuja lääkkeitä sieni-infektioiden hoitoon
- klaritromysiiniksi tai telitromysiiniksi kutsuttuja antibiootteja infektioiden hoitoon
- atatsanaviiriksi, indinaviiriksi, nelfinaviiriksi, ritonaviiriksi tai sakinaviiriksi kutsuttuja HIV-lääkkeitä
- nefatsodoniksi kutsuttua masennuslääkettä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen kuin sinulle annetaan Kadcyla-hoitoa.

Raskaus

Kadcylan käyttöä raskauden aikana ei suositella, koska tämä lääke saattaa vahingoittaa sikiötä.

- Kerro lääkärille ennen kuin sinulle annetaan Kadcylaa, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.
- Käytä Kadcyla-hoidon aikana tehokasta raskauden ehkäisyä estääksesi raskauden alkamisen. Kysy lääkäriltä, mikä on sinulle sopivin ehkäisymenetelmä.
- Sinun pitää jatkaa raskauden ehkäisyn käyttämistä vähintään 7 kuukauden ajan viimeisen Kadcyla-annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat ehkäisyn käytön.
- Miespotilaiden tai heidän naispuolisten kumppaniensa on myös käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä.
- Jos tulet raskaaksi Kadcyla-hoidon aikana, kerro siitä heti lääkärille.

Imetys

Kadcyla-hoidon aikana ei saa imettää. Et myöskään saa imettää 7 kuukauteen viimeisen Kadcyla-infuusion jälkeen. Ei tiedetä, erittyvätkö Kadcylan aineosat rintamaitoon. Kysy tästä lääkäriltä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kadcyla ei oletettavasti vaikuta kykyysi ajaa autoa, pyöräillä, käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinulla esiintyy kasvojen tai kaulan punoitusta, vilunväristysohjauksia, kuumetta, hengitysvaikeuksia, matalaa verenpainetta tai nopeaa sydämen sykettä (infuusion liittyviä reaktioita), näön sumenemista, väsymystä, päänsärkyä tai huimausta, älä aja autoa äläkä pyöräile tai käytä työkaluja tai koneita ennen kuin tällaiset vaikutukset häviävät.

Tärkeää tietoa joistakin Kadcylan sisältämistä aineista

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Kadcylaa annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Kadcylan sairaalassa tai klinikalla.

- Se annetaan tiputuksena laskimoon (suonensisäisenä infuusiona).
- Sinulle annetaan yksi infuusio kolmen viikon välein.

Kuinka paljon Kadcytaa annetaan

- Sinulle annetaan 3,6 mg Kadcytaa painokiloa kohden. Lääkäri laskee sinulle sopivan annoksen.
- Ensimmäinen infuusio annetaan 90 minuutin kestoisena. Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkkailee vointiasi infuusion annon aikana ja vähintään 90 minuutin ajan ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen mahdollisten haittavaikutusten havaitsemiseksi.
- Jos siedät ensimmäisen infuusion hyvin, seuraavalla kerralla saattaa olla mahdollista antaa infuusio 30 minuutin kestoisena. Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkkailee vointiasi infuusion annon aikana ja vähintään 30 minuutin ajan annoksen antamisen jälkeen mahdollisten haittavaikutusten havaitsemiseksi.
- Sinulle annettavien infuusioiden kokonaislukumäärä riippuu siitä, miten hoito tehoaa.
- Jos sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia, lääkäri saattaa päättää jatkaa hoitoasi pienemmällä annoksella, siirtää annoksen antamisen myöhempään ajankohtaan tai lopettaa hoidon.

Jos Kadcyta-hoito jää antamatta

Jos unohdat Kadcyta-hoidon ja hoito jää saamatta, sovi uusi hoitoaika mahdollisimman pian. Älä odota seuraavaan suunniteltuun antoajankohtaan saakka.

Jos lopetat Kadcyta-hoidon

Älä lopeta hoitoa tällä lääkkeellä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista.

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- Kadcyta saattaa aiheuttaa maksasolujen tulehtumisen tai vaurioitumisen, mikä johtaa verikokeella todettaviin suurentuneisiin maksaentsyymipitoisuuksiin. Maksaentsyymipitoisuus suurenee Kadcyta-hoidon aikana useimmiten lievästi ja tilapäisesti eikä tästä aiheudu oireita tai vaikutuksia maksan toimintaan.
- Odottamaton mustelmien ilmaantuminen tai verenvuoto (esim. nenäverenvuoto).
- Pistely, kipu, tunnottomuus, kutina, kihelmöinti, käsien ja jalkaterien pistely. Nämä oireet saattavat viitata hermovaurioon.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- Kasvojen ja kaulan punoitus, vilunväristyskohtaukset, kuume, hengitysvaikeudet, matala verenpaine tai nopea sydämen syke infuusion annon aikana tai enintään 24 tuntia infuusion antamisen jälkeen. Näitä kutsutaan infuusion antamiseen liittyviksi reaktioiksi
- Sydämen toimintahäiriöitä saattaa esiintyä. Useimmille potilaille ei ilmaannu sydämen toimintahäiriöiden oireita. Jos oireita ilmaantuu, niitä saattavat olla yskä, levossa tai vaakatasossa nukkumisen aikana esiintyvä hengenahdistus, rintakipu ja nilkkojen tai käsivarsien turpoaminen, nopean tai epäsäännöllisen sydämensykkeen tuntemukset.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- Keuhkotulehdus saattaa aiheuttaa hengitysvaikeuksia, kuten hengenahdistusta (joko levossa tai jonkin tyyppisen rasituksen yhteydessä), yskää tai puuskittaista kuivaa yskää. Nämä ovat keuhkokudoksen tulehtumisen oireita.
- Ihosi ja silmänvalkuaisesi voivat muuttua keltaisiksi, mikä saattaa olla vaikea-asteisen maksavaurion oire.
- Allergisia reaktioita voi esiintyä, jolloin useimpien potilaiden oireet ovat lieviä, kuten kutinaa tai puristuksen tunnetta rinnassa. Vaikeampiasteisissa tapauksissa saattaa esiintyä kasvojen tai kielen turpoamista, nielemisvaikeuksia tai hengitysvaikeuksia.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

Muita haittavaikutuksia ovat

Hyvin yleiset

- vähentynyt veren punasolumäärä (todetaan verikokeella)
- oksentelu
- ripuli
- suun kuivuminen
- virtsatieinfektio
- ummetus
- mahakipu
- yskä
- hengenahdistus
- suutulehdus
- vilunväristykset tai flunssan kaltaiset oireet
- pienentynyt kaliumpitoisuus (todetaan verikokeella)
- univaikeudet
- lihas- tai nivelkipu
- kuume
- päänsärky
- ihottuma
- väsymyksen tunne
- heikotus

Yleiset

- vähentynyt veren valkosolumäärä (todetaan verikokeella)
- kuivat silmät, silmien vetistäminen tai näön sumeneminen
- silmien punoitus tai infektio
- ruoansulatushäiriöt
- jalkojen ja/tai käsivarsien turpoaminen
- verenvuoto ikenistä
- verenpaineen kohoaminen
- huimauksen tunne
- makuuain häiriöt
- kutina
- muistivaikeudet
- hiustenlähtö
- käsi-jalkaoireyhtymä
- kynsien häiriöt

Melko harvinaiset

- Kadcylasta saattaa lisäksi aiheutua maksasairaus, jota kutsutaan nodulaariseksi regeneratiiviseksi hyperplasiaksi. Tämä sairaus aiheuttaa muutoksia maksan rakenteeseen. Potilaan maksaan kehittyy kyhmyjä, jotka voivat vaikuttaa maksan toimintaan. Tästä voi ajan mittaan aiheutua oireina mm. turvotuksen tunnetta tai vatsan turpoamista nesteiden kertymisen seurauksena tai verenvuotoa ruokatorven tai peräsuolen vaurioituneista verisuonista.
- Jos Kadcyli-infusionestettä vuotaa infuusiokohdan ympäristöön, sinulle saattaa ilmaantua ihon arkuutta tai punoitusta tai infuusiokohdan turvotusta.

Jos sinulla esiintyy jokin edellä mainituista haittavaikutuksista Kadcyli-hoidon lopettamisen jälkeen, ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan ja kerro, että olet saanut Kadcyli-hoitoa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kadcyclan säilyttäminen

Terveydenhuollon ammattilaiset säilyttävät Kadcyclan sairaalassa tai klinikalla.

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Käyttövalmiiksi sekoitettu Kadcylya-infuusioliuos säilyy enintään 24 tunnin ajan 2 °C – 8 °C:ssa, minkä jälkeen se on hävitettävä.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kadcylya sisältää

- Vaikuttava aine on trastutsumabiemtansiini.
- Kadcylya 100 mg: Yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuosta, sisältää 100 mg trastutsumabiemtansiinia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg/ml trastutsumabiemtansiinia.
- Kadcylya 160 mg: Yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuosta, sisältää 160 mg trastutsumabiemtansiinia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi 8 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg/ml trastutsumabiemtansiinia.
- Muut aineet ovat sukkiinihappo, natriumhydroksidi (ks. kohta 2, Tärkeää tietoa joistakin Kadcyclan sisältämistä aineista), sakkaroosi ja polysorbaatti 20.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Kadcylya on valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, lasisessa injektiopullossa.
- Kadcyclaa on saatavana 1 injektiopullon pakkauksina.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Kadcyła (trastutsumabiemtansiini) eikä Herceptin (trastutsumabi).

Terveystenhuollon ammattilaisen on saatettava Kadcyła käyttökuntoon ja annettava se infuusiona laskimoon. Sitä ei saa antaa nopeana infuusiona eikä boluksena laskimoon.

Pidä tämä lääke aina suljetussa alkuperäispakkauksessa jääkaapissa, 2 °C – 8 °C:ssa. Kun Kadcyła-injektiopullon sisältö on liuotettu sekoittamalla se injektionesteisiin käytettävään veteen (ei mukana pakkauksessa), se on stabiili 24 tunnin ajan 2 °C – 8 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

Asianmukaista aseptista tekniikkaa on noudatettava. Asianmukaisia solunsalpaajalääkevalmisteiden valmistusmenetelmiä on noudatettava.

Liuotettu kuiva-aine eli välikonsentraatti on laimennettava polyvinyylidikloridi (PVC) infuusiopussissa tai lateksia ja PVC:tä sisältämättömässä polyolefiini-infuusiopussissa.

Kun välikonsentraatti on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuokseen, infuusioletkussa on käytettävä 0,20 tai 0,22 mikronin polyeetterisulfonisuodatinta (PES-suodatinta).

Ohjeet kuiva-aineen liuottamiseen eli välikonsentraatin valmistamiseen

- **Kadcyła 100 mg:** Injisoi steriilin ruiskun avulla 5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä hitaasti 100 mg trastutsumabiemtansiinia sisältävään injektiopulloon.
- **Kadcyła 160 mg:** Injisoi steriilin ruiskun avulla 8 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä hitaasti 160 mg trastutsumabiemtansiinia sisältävään injektiopulloon.
- Pyörittele injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liuennut täysin. Ei saa ravistaa.

Välikonsentraatti on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole hiukkasia ja värimuutoksia havaittavissa. Välikonsentraatissa ei saa olla hiukkasia havaittavissa, ja sen on oltava kirkasta tai hieman opaalinhoitoista (väritään väritöntä tai vaaleanruskeaa). Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai sen väri on muuttunut.

Hävitä käyttämättä jäänyt liuos. Välikonsentraatti ei sisällä säilytysainetta ja se on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Laimennusohjeet

Laske tarvittava välikonsentraatin liuostilavuus annoksen 3,6 mg trastutsumabiemtansiinia/painokg perusteella:

$$\text{Tilavuus (ml)} = \frac{\text{Annettava kokonaisannos (paino (kg) x annos (mg/kg))}}{20 \text{ (mg/ml, välikonsentraatin pitoisuus)}}$$

Vedä injektiopullosta asianmukainen liuostilavuus ja lisää se 250 ml 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infuusioliuosta tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta sisältävään infuusiopussiin. Glukoosiliuosta (5 %) ei saa käyttää. 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infuusioliuosta käytettäessä infuusioletkussa ei tarvitse olla 0,20 tai 0,22 µm:n polyeetterisulfonisuodatinta (PES-suodatinta). Jos infuusioon käytetään 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta, infuusioletkussa on käytettävä 0,20 tai 0,22 mikronin polyeetterisulfonisuodatinta (PES-suodatinta). Infuusio on annettava heti liuoksen käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Infuusioliuos ei saa jäätyä eikä sitä saa ravistaa säilytyksen aikana. Jos laimentaminen on tehty aseptisissa olosuhteissa, liuosta voidaan säilyttää enintään 24 tunnin ajan 2 °C – 8 °C:ssa.