

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

Kadcyla 160 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

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

Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 100 mg injektioipullo sisältää 1,38 mg natriumia ja 1,1 mg polysorbaattia 20.

Yksi 160 mg injektioipullo sisältää 2,24 mg natriumia ja 1,7 mg polysorbaattia 20.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

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 kovalenttisisidoksella mikrotubulusten muodostumista estävään DM1:een.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Varhaisvaiheen rintasyöpä

Kadcyla on tarkoitettu käytettäväksi ainoana lääkeaineena aikuisten potilaiden varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän adjuvanttihoitoon, kun potilaalla on invasiivinen jäännöstauti rinnassa ja/tai imusolmukkeissa, potilaan saatua taksaanipohjaista ja HER2-kohdennettua neoadjuvanttihoitoa.

Metastasoitunut rintasyöpä

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 infuusiona laskimoon vain syöpäpotilaiden hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa (eli valmius hoitaa allergiset tai anafylaktiset infuusioreaktiot hoitoympäristössä, jossa kaikki elvytysvälineet ovat välittömästi saatavilla (ks. kohta 4.4)).

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

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Kadcyla (trastutsumabiemtansiini) eikä toinen trastutsumabia sisältävä valmiste (esim. trastutsumabi tai trastutsumabi-derukstekaani).

Annostus

Suosittelun trastutsumabiemtansiiniannos on 3,6 mg/painokg, joka annetaan infuusiona laskimoon 3 viikon välein (21 vrk:n hoitosykli).

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 infuusioon liittyvien reaktioiden havaitsemiseksi. Infuusiokohtaa on seurattava tarkoin annon aikana mahdollisen ihonalaisen infiltraation havaitsemiseksi. Valmisteen markkinoille tultua on ekstravasaation seurauksena havaittu viivästyneesti ilmenneitä epidermisen vaurioita tai epidermaalista nekroosia (ks. kohta 4.4 ja 4.8).

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

Jos potilaalle kehittyi infuusioon 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.

Hoidon kesto

Varhaisvaiheen rintasyöpä

Potilaalle annetaan yhteensä 14 hoitosykliä, paitsi jos tauti uusiutuu tai ilmenee toksisuutta, joka ei ole hoidettavissa.

Metastasoitunut rintasyöpä

Potilaalle annetaan hoitoa, kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisuutta, joka ei ole hoidettavissa.

Annosmuutokset

Haittavaikutusten oireiden hoito saattaa vaatia hoidon keskeyttämistä tilapäisesti, annoksen pienentämistä tai trastutsumabiemtansiinihoidon lopettamista tekstissä ja taulukoissa 1 ja 2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Trastutsumabiemtansiiniannosta 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

Annosmuutokset varhaisvaiheen rintasyövän hoidossa		
Haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Trombosytopenia	Gradus 2–3 sovittuna hoitopäivänä ($25\,000 - < 75\,000/\text{mm}^3$)	Älä anna trastutsumabiehmänsiiniä ennen kuin trombosyyttiarvo korjautuu ≤ 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$); jatka sitten hoitoa samalla annoksella. Jos hoidon antamista on siirrettävä myöhemmäksi 2 kertaa trombosytopenian vuoksi, harkitse annoksen pienentämistä yhdellä annostasolla.
	Gradus 4 milloin tahansa $< 25\,000/\text{mm}^3$	Älä anna trastutsumabiehmänsiiniä ennen kuin trombosyyttimäärä korjautuu ≤ 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$); pienennä sitten annosta yhdellä annostasolla.
Suurentunut alaniinitransaminaasiarvo (ALAT)	Gradus 2–3 ($> 3,0 - \leq 20 \times \text{ULN}$ sovittuna hoitopäivänä)	Älä anna trastutsumabiehmänsiiniä ennen kuin ALAT-arvo korjautuu ≤ 1 ; pienennä sitten annosta yhdellä annostasolla.
	Gradus 4 ($> 20 \times \text{ULN}$ milloin tahansa)	Lopeta trastutsumabiehmänsiinihoito.
Suurentunut aspartaattitransaminaasiarvo (ASAT)	Gradus 2 ($> 3,0 - \leq 5 \times \text{ULN}$ sovittuna hoitopäivänä)	Älä anna trastutsumabiehmänsiiniä ennen kuin ASAT-arvo korjautuu ≤ 1 ; jatka sitten hoitoa samalla annostasolla.
	Gradus 3 ($> 5 - \leq 20 \times \text{ULN}$ sovittuna hoitopäivänä)	Älä anna trastutsumabiehmänsiiniä ennen kuin ASAT-arvo korjautuu ≤ 1 ; pienennä sitten annosta yhdellä annostasolla.
	Gradus 4 ($> 20 \times \text{ULN}$ milloin tahansa)	Lopeta trastutsumabiehmänsiinihoito.
Hyperbilirubinemia	Kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1,0 - \leq 2,0 \times \text{ULN}$ sovittuna hoitopäivänä	Älä anna trastutsumabiehmänsiiniä ennen kuin kokonaisbilirubiinipitoisuus korjautuu arvoon $\leq 1,0 \times \text{ULN}$; pienennä sitten annosta yhdellä annostasolla.
	Kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 2 \times \text{ULN}$ milloin tahansa	Lopeta trastutsumabiehmänsiinihoito.
Lääkkeestä aiheutunut maksavaurio	Seerumin transaminaasipitoisuus $> 3 \times \text{ULN}$ ja samanaikaisesti kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 2 \times \text{ULN}$	Lopeta trastutsumabiehmänsiinihoito pysyvästi, jos kohonneisiin maksaentsyymi- ja bilirubiinipitoisuuksiin ei ole muuta todennäköistä syytä, esim. maksametastaasia tai samanaikaista lääkitystä.

Nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia (NRH)	Kaikki gradukset	Lopeta trastutsumabiehmänsiinihoito pysyvästi.
Perifeerinen neuropatia	Gradus 3–4	Älä anna trastutsumabiehmänsiiniä ennen kuin tila korjautuu gradukseen ≤ 2 .
Vasemman kammion toimintahäiriö	LVEF $< 45\%$	Älä anna trastutsumabiehmänsiiniä. Arvioi LVEF uudelleen 3 viikon kuluessa. Jos LVEF $< 45\%$ varmistuu, lopeta trastutsumabiehmänsiinihoito.
	LVEF $45\% - < 50\%$ ja pienentynyt ≥ 10 prosenttiyksikköä lähtötilanteesta*	Älä anna trastutsumabiehmänsiiniä. Arvioi LVEF uudelleen 3 viikon kuluessa. Jos LVEF on edelleen $< 50\%$ eikä ole korjautunut < 10 prosenttiyksikköön lähtötilanteesta, lopeta trastutsumabiehmänsiinihoito.
	LVEF $45\% - < 50\%$ ja pienentynyt < 10 prosenttiyksikköä lähtötilanteesta*	Jatka trastutsumabiehmänsiinihoitoa. Arvioi LVEF uudelleen 3 viikon kuluessa.
	LVEF $\geq 50\%$	Jatka trastutsumabiehmänsiinihoitoa.
Sydämen vajaatoiminta	Oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, graduksen 3–4 LVSD tai graduksen 3–4 sydämen vajaatoiminta tai graduksen 2 sydämen vajaatoiminta, johon liittyy LVEF $< 45\%$	Lopeta trastutsumabiehmänsiinihoito.
Keuhkotoksisuus	Interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti	Lopeta trastutsumabiehmänsiinihoito pysyvästi.
Sädehoitoon liittyvä pneumoniitti	Gradus 2	Lopeta trastutsumabiehmänsiinihoito, jos tilanne ei korjaudu vakiohoidolla.
	Gradus 3–4	Lopeta trastutsumabiehmänsiinihoito.
Annosmuutokset metastasoituneen rintasyövän hoidossa		
Haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Trombosytopenia	Gradus 3 ($25\,000 - < 50\,000/\text{mm}^3$)	Älä anna trastutsumabiehmänsiiniä ennen kuin trombosyyttimäärä korjautuu gradukseen ≤ 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$); jatka sitten hoitoa samalla annostasolla.
	Gradus 4 ($< 25\,000/\text{mm}^3$)	Älä anna trastutsumabiehmänsiiniä ennen kuin trombosyyttimäärä korjautuu gradukseen ≤ 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$); pienennä sitten annosta yhdellä annostasolla.
Suurentunut transaminaasiarvo (ALAT/ASAT)	Gradus 2 ($> 2,5 - \leq 5 \times \text{ULN}$)	Hoida samalla annostasolla.
	Gradus 3 ($> 5 - \leq 20 \times \text{ULN}$)	Älä anna trastutsumabiehmänsiiniä ennen kuin ASAT/ALAT-arvo korjautuu gradukseen ≤ 2 ; pienennä sitten annosta yhdellä annostasolla.

	Gradus 4 ($> 20 \times \text{ULN}$)	Lopeta trastutsumabiehmansiihoito.
Hyperbilirubinemia	Gradus 2 ($> 1,5 - \leq 3 \times \text{ULN}$)	Älä anna trastutsumabiehmansiihoitoa ennen kuin kokonaisbilirubiinipitoisuus korjautuu gradukseen ≤ 1 ; jatka sitten hoitoa sitten samalla annostasolla.
	Gradus 3 ($> 3 - \leq 10 \times \text{ULN}$)	Älä anna trastutsumabiehmansiihoitoa ennen kuin kokonaisbilirubiinipitoisuus korjautuu gradukseen ≤ 1 ; pienennä sitten annosta yhdellä annostasolla.
	Gradus 4 ($> 10 \times \text{ULN}$)	Lopeta trastutsumabiehmansiihoito.
Lääkkeestä aiheutunut maksavaurio	Seerumin transaminaasipitoisuus $> 3 \times \text{ULN}$ ja samanaikaisesti kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 2 \times \text{ULN}$	Lopeta trastutsumabiehmansiihoito pysyvästi, jos kohonneisiin maksaentsyymi- ja bilirubiinipitoisuuksiin ei ole muuta todennäköistä syytä, esim. maksametastaasia tai samanaikaista lääkitystä.
Nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia (NRH)	Kaikki gradukset	Lopeta trastutsumabiehmansiihoito pysyvästi.
Vasemman kammion toimintahäiriö	Oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta	Lopeta trastutsumabiehmansiihoito.
	LVEF $< 40 \%$	Älä anna trastutsumabiehmansiihoitoa. Arvioi LVEF uudelleen 3 viikon kuluessa. Jos LVEF $< 40 \%$ varmistuu, lopeta trastutsumabiehmansiihoito.
	LVEF $40 \% - \leq 45 \%$ ja pienentynyt ≥ 10 prosenttiyksikköä lähtötilanteesta	Älä anna trastutsumabiehmansiihoitoa. Arvioi LVEF uudelleen 3 viikon kuluessa. Jos LVEF ei ole korjautunut 10 prosenttiyksikön sisälle lähtötilanteesta, lopeta trastutsumabiehmansiihoito.
	LVEF $40 \% - \leq 45 \%$ ja pienentynyt < 10 prosenttiyksikköä lähtötilanteesta	Jatka trastutsumabiehmansiihoitoa. Arvioi LVEF uudelleen 3 viikon kuluessa.
	LVEF $> 45 \%$	Jatka trastutsumabiehmansiihoitoa.
Perifeerinen neuropatia	Gradus 3–4	Älä anna trastutsumabiehmansiihoitoa ennen kuin tila korjautuu gradukseen ≤ 2 .
Keuhkotoksisuus	Interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti	Lopeta trastutsumabiehmansiihoito pysyvästi.

ALAT = alaniinitransaminaasi; ASAT = aspartaattitransaminaasi, LVEF = vasemman kammion ejektiofraktio (left ventricular ejection fraction), LVSD = vasemman kammion systolinen toimintahäiriö (left ventricular systolic dysfunction), ULN = viitearvojen yläraja (upper limit of normal)

* Ennen trastutsumabiehmansiihoidon aloittamista.

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 annossuositusten mukaisesti.

Perifeerinen neuropatia

Jos potilaalla on gradus 3 tai 4 perifeerinen neuropatia, trastutsumabiemtansiinihoito on keskeytettävä tilapäisesti, kunnes perifeerinen neuropatia korjautuu graduksaan ≤ 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 -vuotiailla potilailla, koska tästä potilasryhmästä on vähän tietoja. MO28231-tutkimuksessa 345 potilaasta tehty potilasryhmäanalyysi kuitenkin osoitti, että ≥ 65 vuotiailla gradusten 3, 4 ja 5 haittavaikutusten, vakavien haittavaikutusten ja hoidon lopettamiseen/keskeyttämiseen johtavien haittavaikutusten ilmaantuvuus on suurempi, mutta graduksen 3 ja vakavampien hoitoon liittyviksi luokiteltujen haittavaikutusten ilmaantuvuus on samankaltainen.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan iällä ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta trastutsumabiemtansiinin 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. Trastutsumabiemtansiinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa pitää olla varovainen, koska trastutsumabiemtansiinin 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 käyttöä Kadcyli-valmistetta pediatrien potilaiden rintasyövän hoitoon.

Antotapa

Kadcyla annetaan laskimoon. Terveystienhuollon ammattilaisen on saatettava trastutsumabiemtansiini 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 on annetun valmisteen kauppanimi ja eränumero on dokumentoitava (eli kirjattava) selkeästi potilastietoihin.

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Kadcyla (trastutsumabiemtansiini) eikä toinen trastutsumabia sisältävä valmiste (esim. trastutsumabi tai trastutsumabi-derukstekaani).

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa eli verihiutaleiden määrän vähenemistä raportoitiin yleisesti trastutsumabiehmänsiinihoidon yhteydessä, ja se oli yleisin hoidon lopettamiseen, annoksen pienentämiseen ja hoidon keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Trombosytopenian ilmaantuvuus ja vaikeusaste olivat kliinisissä tutkimuksissa suuremmat aasialaisilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Trombosyyttimäärää suositellaan seuraamaan ennen kutakin trastutsumabiehmänsiiniannosta. 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 trastutsumabiehmänsiinihoidon aikana. Trastutsumabiehmänsiiniä 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 trastutsumabiehmänsiiniä ennen kuin trombosyyttimäärä korjautuu gradukseen 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) (ks. kohta 4.2).

Verenvuodot

Trastutsumabiehmänsiinihoidossa 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 verihiutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, mutta muissa tapauksissa ei ollut tunnettuja lisäriskitekijöitä. Näiden lääkeaineiden käytössä on oltava varovainen, ja on harkittava lisäseuranta, jos samanaikainen käyttö on sairauden hoidon kannalta välttämätöntä.

Maksatoksisuus

Kliinisissä tutkimuksissa annetun trastutsumabiehmänsiinihoidon 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 trastutsumabiehmänsiiniannoksen antamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Trastutsumabiehmänsiinihoitoa saaneilla potilailla on havaittu vakavia maksan ja sappitiehyiden 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 maksatoksisten 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.

Trastutsumabiehmänsiinihoitoa 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 huomiotava 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, trastutsumabiemtansiinihoito on lopetettava pysyvästi.

Trastutsumabiemtansiinia 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).

Neurotoksisuus

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

Sydämen vasemman kammion toimintahäiriö

Trastutsumabiemtansiinihoitoa saaneilla potilailla on suurentunut sydämen vasemman kammion toimintahäiriöiden kehittymisen riski. Trastutsumabiemtansiinihoitoa 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 ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$).

Tavanomaiset sydämen toimintakokeet (kaikukardiogrammi tai tasapainotila-angiografia) on tehtävä ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisesti (esim. kolmen kuukauden välein) hoidon aikana. Jos potilaalla on vasemman kammion toimintahäiriö, annoksen antamista on lykättävä myöhemmäksi tai hoito on tarvittaessa keskeytettävä (ks. kohta 4.2). Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden LVEF oli lähtötilanteessa $\geq 50 \%$. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aiemmin ollut kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, hoitoa vaatineita vakavia sydämen rytmihäiriöitä, aiemmin sairastettu sydäninfarkti tai epästabiili angina pectoris 6 kuukauden sisällä satunnaistamisesta tai parhaillaan pitkälle edenneestä syöpäsairaudesta aiheutuvaa levossa esiintyvää hengenahdistusta. Havainnointitutkimus (BO39807) tehtiin metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, joiden LVEF oli reaalia maailman (real world setting) lähtötilanteessa 40–49 %, ja tutkimuksessa havaittiin LVEF:n pienenemistä $> 10 \%$ lähtötilanteesta ja/tai kongestiivista sydämen vajaatoimintaa. Päätöksen trastutsumabiemtansiinin antamisesta metastasoitunutta rintasyöpää sairastaville potilaille, joiden LVEF on pieni, pitää perustua huolelliseen hyöty-riskiarvioon, ja näiden potilaiden sydämen toimintaa pitää seurata tarkoin (ks. kohta 4.8).

Keuhkotoksisuus

Trastutsumabiemtansiinilla 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, trastutsumabiemtansiinihoito suositellaan lopettamaan pysyvästi, paitsi jos on kyse sädepneumoniitista adjuvanttihoidon yhteydessä, jolloin trastutsumabiemtansiinihoito pitää lopettaa pysyvästi, kun graduksen ≥ 3 tai graduksen 2 sädepneumoniittiin ei saada vastetta vakiohoidolla (ks. kohta 4.2).

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

Infuusioon liittyvät reaktiot

Trastutsumabiehmänsiinihoitoa 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).

Yliherkkyysoireet

Trastutsumabiehmänsiinihoitoa ei ole tutkittu potilailla, joiden trastutsumabihoito lopetettiin pysyvästi yliherkkyyden vuoksi. Trastutsumabiehmänsiinihoitoa ei suositella tälle potilasryhmälle.

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti sellaisten yliherkkyysoireiden havaitsemiseksi, joiden kliininen ilmenemismuoto saattaa olla sama kuin infuusioon liittyvillä reaktioilla.

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

Infuusiokohdan reaktiot

Infuusiona laskimoon annettavan trastutsumabiehmänsiinin ekstravasaatiosta voi aiheutua paikallista kipua. Poikkeustapauksissa voi ilmetä vaikea-asteisia kudosaivourioita ja epidermaalista nekroosia. Jos ekstravasaatio tapahtuu, infuusion anto on lopetettava heti ja potilas on tutkittava säännöllisin väliajoin, sillä nekroosi voi ilmetä päivien tai viikkojen kuluttua infusiosta.

Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,1 mg polysorbaattia 20 yhdessä 100 mg injektioapullossa ja 1,7 mg polysorbaattia 20 yhdessä 160 mg injektioapullossa. Polysorbaatit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

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 tehty *in vitro* -metaboliatutkimukset viittaavat siihen, että trastutsumabiehmänsiinin 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 trastutsumabiehmänsiinin kanssa on vältettävä, koska DM1-altistus ja toksisuus saattavat lisääntyä. Harkitse vaihtoehtoja lääkevalmistetta, joka ei estä CYP3A4:ää tai estä sitä vain minimaalisesti. Jos voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voi välttää, harkitse trastutsumabiehmänsiinihoidon 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

trastutsumabiehmiantansiinihoitoa voi siirtää myöhemmäksi, potilasta on seurattava tarkoin haittavaikutusten havaitsemiseksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja trastutsumabiehmiantansiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Raskaana olevalle naiselle annetun trastutsumabiehmiantansiinin 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 maytansiinilla tehdyt eläinkokeet viittaavat siihen, että trastutsumabiehmiantansiinin mikrotubulusten muodostumista estävä solunsalpaajakomponentti DM1 on oletettavasti teratogeeninen ja mahdollisesti alkiotoksinen (ks. kohta 5.3).

Trastutsumabiehmiantansiinin 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 trastutsumabiehmiantansiinilla, potilas suositellaan ottamaan moniammatillisen hoitotiimin tarkkaan seurantaan.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Trastutsumabiehmiantansiinilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eikä kehitystoksikologisia tutkimuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Trastutsumabiehmiantansiinilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Raportoitujen haittavaikutusten, kuten uupumuksen, päänsäryn, heitehuimauksen ja näön sumenemisen, merkitystä ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn kannalta ei tiedetä. Jos potilaalle ilmaantuu infuusioon liittyvä reaktio (kasvojen ja kaulan punoitusta, vilunväristyksiä, kuumetta, hengitysvaikeuksia, matala verenpaine, hengityksen vinkumista, bronkospasmi ja takykardia), häntä on kehoitettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, kunnes oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Trastutsumabiehmansiinin turvallisuutta on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa 2 611 rintasyöpäpotilaalla. Tässä potilasryhmässä

- yleisimmät vakavat haittavaikutukset (> 0,5 %:lla potilaista) olivat verenvuoto, kuume, trombosytopenia, hengenahdistus, vatsakipu, tuki- ja liikuntaelimestön kipu ja oksentelu.
- yleisimmät trastutsumabiehmansiinin käytön yhteydessä esiintyneet haittavaikutukset ($\geq 25\%$) olivat pahoinvointi, uupumus, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, verenvuoto, päänsärky, suurentunut transaminaasipitoisuus, trombosytopenia ja perifeerinen neuropatia. 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 ja hypokalemia.

Haittavaikutustaulukko

2 611:llä trastutsumabiehmansiinihoitoa saaneella potilaalla esiintyneet haittavaikutukset esitetään taulukossa 3. Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyydsluokan mukaisesti. Tässä osiossa käytetään seuraavia yleisyydsluokkia: 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 esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsluokassa ja elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutukset on raportoitu NCI-CTCAE-luokituksen toksisuusarvion mukaisesti.

Taulukko 3 Trastutsumabiehmansiinihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneiden potilaiden haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot ja infestaatiot	Hyvin yleinen	Virtsatieinfektio
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia, anemia
	Yleinen	Neutropenia, leukopenia
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Lääkeaineyliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hypokalemia
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Perifeerinen neuropatia, päänsärky
	Yleinen	Heitehuimaus, makuaistin häiriö, muistin heikkeneminen
Silmät	Yleinen	Kuivat silmät, konjunktiviitti, näön sumeneminen, lisääntynyt kyynelnesteen erityys
Sydän	Yleinen	Sydämen vasemman kammion toimintahäiriö
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Verenvuoto
	Yleinen	Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Nenäverenvuoto, yskä, hengenahdistus
	Melko harvinainen	Pneumoniitti (interstitiaalinen keuhkosairaus)

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Stomatiitti, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, suun kuivuminen, vatsakipu
	Yleinen	Dyspepsia, verenvuoto ikenistä
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Suurentuneet transaminaasi-pitoisuudet
	Yleinen	Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, suurentunut veren bilirubiinipitoisuus
	Melko harvinainen	Maksatoksisuus, nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia, kohonnut porttilaskimopaine
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma, kutina, alopesia, kynsihäiriöt, käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenien ja jalkapohjien erytrodysestesia), urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Tuki- ja liikuntaelimestön kipu, nivelkipu, lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus, kuume, astenia
	Yleinen	Perifeerinen edeema, vilunväristykset
	Melko harvinainen	Injektiokohdan ekstravasaatio
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleinen	Infuusioon liittyvät reaktiot
	Melko harvinainen	Sädepneumoniitti

Taulukossa 3 esitetään metastasoitunutta rintasyöpää koskevien tutkimusten koko hoitojakson (N = 1 871; trastutsumabiehmänsiinihoitosyklien lukumäärän mediaani oli 10) ja tutkimuksen KATHERINE (N = 740; hoitosyklien lukumäärän mediaani oli 14) yhdistetyt tiedot.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa eli verihiutale määrän vähenemistä raportoitiin trastutsumabiehmänsiiniinillä tehdyissä metastasoitunutta rintasyöpää koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa 24,9 %:lla potilaista, ja se oli yleisin (2,6 %) hoidon lopettamiseen johtanut haittavaikutus. Trombosytopeniaa raportoitiin trastutsumabiehmänsiiniinillä tehdyissä varhaisvaiheen rintasyöpää koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa 28,6 %:lla potilaista, ja se oli yleisimmin kaikkina graduksina ja graduksena ≥ 3 raportoitu haittavaikutus sekä yleisimmin hoidon lopettamiseen (4,2 %), hoidon keskeyttämiseen ja annoksen pienentämiseen johtanut haittavaikutus. Suurimmalla osalla potilaista tapahtumat olivat gradus 1 tai 2 ($\geq 50\,000/\text{mm}^3$), ja trombosyyttimäärä oli pienimmillään päivänä 8, mistä se yleensä koheni graduksien 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 etnisestä taustasta riippumatta trastutsumabiehmänsiinihoitoa saaneilla metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla 8,7 % ja varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla 5,7 %. Annosmuutokset trombosytopenian yhteydessä, ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Verenvuodot

Verenvuototapahtumia raportoitiin trastutsumabiehmänsiiniinillä tehdyissä metastasoitunutta rintasyöpää koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa 34,8 %:lla potilaista, ja vaikea-asteisia verenvuototapahtumia (gradus ≥ 3) esiintyi 2,2 %:lla potilaista. Verenvuototapahtumia raportoitiin 29,2 %:lla varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavista potilaista, ja vaikea-asteisten verenvuototapahtumien (gradus ≥ 3) ilmaantuvuus oli 0,4 %, mihin lukeutui yksi graduksen 5 tapahtuma. Joissakin havaituissa tapauksissa

potilaalla oli trombosytopenia tai potilas sai myös veren hyytymistä tai verihiutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, mutta muissa tapauksissa ei ollut tunnettuja lisäriskitekijöitä. Kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia on havaittu sekä metastasoitunutta rintasyöpää että varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla.

Suurentuneet transaminaasipitoisuudet (ASAT tai ALAT)

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu trastutsumabiemtansiinihoidon aikana suurentuneita seerumin transaminaasipitoisuuksia (gradus 1–4) (ks. kohta 4.4). Transaminaasipitoisuuden suureneminen oli yleensä ohimenevää. Trastutsumabiemtansiinin on havaittu vaikuttavan kumulatiivisesti transaminaaseihin, vaikutus yleensä hävisi, kun hoito lopetettiin. Suurentuneita transaminaasipitoisuuksia raportoitiin metastasoitunutta rintasyöpää koskeneissa 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 metastasoitunutta rintasyöpää sairastavista potilaista. Tätä esiintyi tavallisesti ensimmäisten hoitosyklien (1–6) aikana. Suurentuneita transaminaasipitoisuuksia raportoitiin 32,6 %:lla varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavista potilaista. Graduksen 3 ja 4 suurentuneita transaminaasipitoisuuksia raportoitiin 1,6 %:lla varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavista potilaista. 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. Trastutsumabiemtansiinialtistuksen (AUC), trastutsumabiemtansiinin 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 trastutsumabiemtansiinilla tehdyissä metastasoitunutta rintasyöpää koskeneissa 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 metastasoitunutta rintasyöpää sairastavista potilaista. Havainnointitutkimuksessa (BO39807) noin 22 %:lla (7/32) metastasoitunutta rintasyöpää sairastavista potilaista, joille trastutsumabiemtansiinihoito aloitettiin ja joiden LVEF oli lähtötilanteessa 40–49 %, LVEF pieneni > 10 % lähtötilanteesta ja/tai heillä oli kongestiivista sydämen vajaatoimintaa. Valtaosalla näistä potilaista oli muita sydämen ja verisuonten riskitekijöitä. Sydämen vasemman kammion toimintahäiriöitä raportoitiin 3,0 %:lla varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavista potilaista. Graduksen 3 toimintahäiriöitä raportoitiin 0,5 %:lla potilaista, ja vaikeampiasteisia tapahtumia ei raportoitu. Annosmuutokset LVEF:n pienenemisen yhteydessä, ks. taulukko 2 kohdassa 4.2 sekä kohta 4.4.

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa, joka oli pääasiassa gradus 1 ja lähinnä sensorista, raportoitiin kliinisissä trastutsumabiemtansiinitutkimuksissa. Metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla perifeerisen neuropatian kokonaisilmaantuvuus oli 29,0 % ja graduksen ≥ 2 perifeerisen neuropatian ilmaantuvuus oli 8,6 %. Varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla kokonaisilmaantuvuus oli 32,0 % ja graduksen ≥ 2 perifeerisen neuropatian ilmaantuvuus oli 10,1 %.

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 trastutsumabiemtansiinilla tehdyissä metastasoitunutta rintasyöpää koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa 4,0 %:lla potilaista. Raportoiduista tapauksista kuusi oli gradus 3, ja yhtään gradus 4 tapausta ei raportoitu. Infuusioon liittyviä reaktioita raportoitiin 1,6 %:lla varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavista potilaista. Graduksen 3 tai 4 tapahtumia 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.

Yliherkkyyshäiriöt

Yliherkkyyttä raportoitiin trastutsumabimantasiinilla tehdyissä metastasoituneita rintasyöpää koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa 2,6 %:lla potilaista, ja raportoiduista tapauksista yksi oli gradus 3 ja yksi oli gradus 4. Yliherkkyyttä raportoitiin 2,7 %:lla varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavista potilaista. Graduksen 3 yliherkkyyttä raportoitiin 0,4 %:lla potilaista, ja vaikeampiasteisia tapahtumia ei raportoitu. Suurin osa yliherkkyyshäiriöistä oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja ne hävisivät hoidon avulla. Annosmuutokset yliherkkyyshäiriöiden yhteydessä, ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Immunogeenisuus

Trastutsumabimantasiinin käytössä, kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien käytössä, on immuunivasteen mahdollisuus. Seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 1 243 potilaalta testattiin useana eri ajankohtana lääkevasta-ainevaste trastutsumabimantasiinille. Potilaista 5,1 % (64/1 243) sai trastutsumabimantasiinin annon jälkeen yhtenä tai useana ajankohtana positiivisen testituloksen trastutsumabimantasiinin vasta-ainetestissä. Vaiheen I ja vaiheen II tutkimuksissa 6,4 % (24/376) potilaista sai positiivisen tuloksen trastutsumabimantasiinin vasta-ainetestissä. EMILIA-tutkimuksessa (TDM4370g/BO21977) 5,2 % (24/466) potilaista sai positiivisen tuloksen trastutsumabimantasiinin vasta-ainetestissä, ja näistä 13 potilaan tulos oli positiivinen myös neutraloivien vasta-aineiden osalta. KATHERINE-tutkimuksessa (BO27938) 4,0 % (16/401) potilaista sai positiivisen tuloksen trastutsumabimantasiinin vasta-ainetestissä, ja näistä 5 potilaan tulos oli positiivinen myös neutraloivien vasta-aineiden osalta. Lääkevasta-aineiden esiintyvyys oli vähäinen, joten näiden vasta-aineiden vaikutusta trastutsumabimantasiinin farmakokinetiikkaan, farmakodynamiikkaan, turvallisuuteen ja/tai tehoon ei tunneta.

Ekstravasaatio

Trastutsumabimantasiinilla 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. Valmisteen markkinoille tultua on havaittu ekstravasaation seurauksena esiintyneitä epidermoksen vaurioita tai epidermaalista nekroosia, jotka ovat poikkeuksellisesti ilmenneet päivien tai viikkojen kuluessa infuusiosta. Trastutsumabimantasiinin ekstravasaation spesifisestä hoidosta ei ole tällä hetkellä tietoja (ks. kohta 4.4).

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

Taulukoissa 4 ja 5 esitetään trastutsumabimantasiinia kliinisessä TDM4370g/BO21977/EMILIA-tutkimuksessa ja BO27938/KATHERINE-tutkimuksessa saaneilla potilailla havaitut laboratorioarvojen poikkeavuudet.

Taulukko 4 Trastutsumabiehintansiinilla tehdyssä TDM4370g/BO21977/EMILIA-tutkimuksessa hoitoa saaneilla potilailla havaitut laboratorioarvojen poikkeavuudet

Parametri	Trastutsumabiehintansiini (N = 490)		
	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 trombositomäärä	85	14	3
pienentynyt hemoglobiinipitoisuus	63	5	1
vähentynyt neutrofiilimäärä	41	4	< 1
Kalium			
pienentynyt kaliumpitoisuus	35	3	< 1

Taulukko 5 Trastutsumabiehintansiinilla tehdyssä BO27938/KATHERINE-tutkimuksessa hoitoa saaneilla potilailla havaitut laboratorioarvojen poikkeavuudet

Parametri	Trastutsumabiehintansiini (N = 740)		
	Kaikki vaikeusasteet (%)	Gradus 3 (%)	Gradus 4 (%)
Maksa			
suurentunut bilirubiinipitoisuus	11	0	0
suurentunut ASAT-arvo	79	< 1	0
suurentunut ALAT-arvo	55	< 1	0
Hematologia			
vähentynyt trombositomäärä	51	4	2
pienentynyt hemoglobiinipitoisuus	31	1	0
vähentynyt neutrofiilimäärä	24	1	0
Kalium			
pienentynyt kaliumpitoisuus	26	2	< 1

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Trastutsumabiehintansiinin yliannostukseen ei tunneta vastalääkettä. Yliannoksen yhteydessä potilasta on seurattava tarkoin haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja sopiva oireenmukainen hoito on aloitettava. Trastutsumabiehintansiinihoidon yhteydessä on raportoitu yliannostapauksia, joista useimpiin liittyi trombositopeniaa. Yhdessä tapauksessa potilas kuoli. Kuolemaan johtaneessa tapauksessa potilas sai virheellisesti trastutsumabiehintansiinia 6 mg/kg ja kuoli noin 3 viikon kuluttua yliannoksesta. Syy-yhteyttä trastutsumabiehintansiiniin ei varmistettu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, monoklonaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2:n (HER2) estäjät. ATC-koodi: L01FD03.

Vaikutusmekanismi

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

DM1:n konjugaatio trastutsumabiin tekee solunsalpaajan HER2:ta yli-ilmentäville kasvainsoluille selektiiviseksi, jolloin DM1:tä kulkeutuu enemmän suoraan syöpäsolujen sisään. HER2-reseptoriin sitouduttuaan trastutsumabiemtansiini 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 Fcγ-reseptoreihin ja komplementtiin C1q. Trastutsumabiemtansiini, kuten trastutsumabikin, estää lisäksi HER2:n ekstrasellulaarisen domeenin vapautumista, estää fosfatidylinositol-3-kinaasi (PI3-K) -viestintäreitien kautta kulkevaa signaalinvälitystä ja välittää HER2:ta yli-ilmentävissä ihmisen rintasyöpäsoluissa 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 vinka-alkaloidit.
- 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

Varhaisvaiheen rintasyöpä

BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) oli satunnaistettu 1 486 HER2-positiivista varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavan potilaan avoin monikeskustutkimus. Potilailla oli kemoterapiaa ja HER2-kohdennettua hoitoa sisältäneen preoperatiivisen systeemisen lääkehoidon jälkeen invasiivinen jäännöskasvain rinnassa ja/tai kainaloiden imusolmukkeissa (potilaat eivät olleet saaneet täydellistä patologista vastetta [pathological complete response, pCR]). Potilaat olivat saattaneet saada useampaa kuin yhtä HER2-kohdennettua hoitoa. Potilaat saivat sädehoitoa ja/tai hormonihoitoa samaan aikaan tutkimushoidon kanssa paikallisten hoitosuosittelujen mukaisesti. Rintarauhasen kasvaimesta otetuista näytteistä osoitettiin HER2:n yli-ilmentyminen, joksi määriteltiin keskuslaboratoriossa immunohistokemiallisella menetelmällä (IHC) 3+ tai *in situ* -hybridisaatiomenetelmällä (ISH) määritetty suhdeluku $\geq 2,0$. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan trastutsumabia tai trastutsumabiemtansiinia. Satunnaistaminen ositettiin preoperatiivisen hoidon jälkeen arvioitun

kliinisen levinneisyysasteen perusteella potilaan tutkimukseen tullessa (leikattavissa vs ei leikattavissa), hormonireseptoristatuksen, preoperatiivisen HER2-kohdennetun hoidon (trastutsumabi, trastutsumabin ja toisen HER2-kohdennetun lääkeaineen yhdistelmähoidon) ja patologisen imusolmukestatuksen perusteella.

Trastutsumabielementtiansiinia annettiin laskimoon annoksina 3,6 mg/kg 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1. Trastutsumabia annettiin laskimoon annoksina 6 mg/kg 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1. Potilaat saivat trastutsumabielementtiansiini- tai trastutsumabihoitoa yhteensä 14 hoitosykliä, paitsi jonkin seuraavista ilmaantuessa: tauti uusiutui, potilas perui suostumuksensa tutkimukseen osallistumisesta tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Trastutsumabielementtiansiinihoidon lopettaneiden potilaiden oli mahdollista jatkaa HER2-kohdennettua trastutsumabihoitoa tutkimuksen mukaisesti enintään 14 hoitosykliä, jos se oli toksisuuden kannalta ja tutkijan arvion mukaan tarkoituksenmukaista.

Tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli elossaolo ilman invasiivista tautia (Invasive Disease-Free Survival, IDFS). Elosaolo ilman invasiivista tautia määriteltiin seuraavasti: aika satunnaistamispäivämäärästä invasiivisen rintarauhaskasvaimen ensimmäiseen uusiutumiseen samassa rinnassa, paikallisen tai alueellisen invasiivisen rintasyövän uusiutumiseen samassa rinnassa, taudin uusiutumiseen muualla elimistössä, invasiiviseen rintasyöpään toisessa rinnassa tai kuolemaan mistä tahansa syystä. Muita päätetapahtumia olivat elossaolo ilman invasiivista tautia, mukaan lukien toinen muu primaarisyöpä kuin rintasyöpä, elossaolo ilman tautia (disease-free survival, DFS), kokonaiselossaolo (overall survival, OS) ja muualla elimistössä olevan syövän uusiutumattomuusaika (distant recurrence-free interval, DRFI).

Potilaiden demografiset ominaisuudet ja kasvaimen ominaisuudet lähtötilanteessa olivat tasapainossa hoitohaarojen kesken. Iän mediaani oli noin 49 vuotta (vaihteluväli 23–80 vuotta), 72,8 % oli valkoihoisia, 8,7 % oli aasialaisia ja 2,7 % oli mustaihoisia tai afroamerikkalaisia. Viittä potilasta lukuun ottamatta kaikki olivat naisia; trastutsumabihaarassa oli mukana 3 miestä ja trastutsumabielementtiansiinihaarassa oli mukana 2 miestä. Potilaista 22,5 % tuli tutkimukseen mukaan Pohjois-Amerikassa, 54,2 % Euroopassa ja 23,3 % muualla maailmassa. Kasvaimen ennustetta koskevat ominaisuudet, mukaan lukien hormonireseptoristatus (positiivinen: 72,3 %; negatiivinen: 27,7 %), kliininen levinneisyysaste tutkimukseen tullessa (ei leikattavissa: 25,3 %, leikattavissa: 74,8 %) ja patologisten imusolmukkeiden status leikkausta edeltävän hoidon jälkeen (levinnyt imusolmukkeisiin: 46,4 %, ei levinnyt imusolmukkeisiin tai imusolmukkeiden statusta ei arvioitu: 53,6 %) olivat tutkimushaaroissa samankaltaiset.

Valtaosa potilaista (76,9 %) oli saanut antrasykliiniä sisältävää solunsalpaajahoitoa ennen leikkausta. Potilaista 19,5 % sai neoadjuvanttihoidon osana trastutsumabin lisäksi toista HER2-kohdennettua lääkeainetta, joka 93,8 %:lla näistä potilaista oli pertutsumabi. Kaikki potilaat olivat saaneet taksaaneja sisältävää solunsalpaajahoitoa ennen leikkausta.

Elosaolossa ilman invasiivista tautia havaittiin primaarianalyysin ajankohtana tilastollisesti merkitsevä paraneminen trastutsumabielementtiansiinia saaneilla potilailla verrattuna trastutsumabia saaneisiin potilaisiin, ks. taulukko 6.

Lopullinen deskriptiivinen IDFS-analyysi suoritettiin, kun 385 IDFS-tapahtumaa oli havaittu, ja tulokset olivat yhdenmukaisia ensisijaisen analyysin kanssa (riskisuhde = 0,54, 95 %: n luottamusväli: 0,44 - 0,66), ks. kuva 1. Toinen kokonaiselinajan välianalyysi suoritettiin keskimääräisen 101 kuukauden seuranta-ajan jälkeen ja se osoitti tilastollisesti merkitsevän parannuksen kokonaiselinajassa potilailla, jotka saivat trastutsumabielementtiansiinia verrattuna trastutsumabiin (stratifioimaton riskisuhde = 0,66, 95 %: n luottamusväli: 0,51-0,87, p = 0,0027). Ks. taulukko 6 ja kuva 2.

Taulukko 6 Yhteenveto hoidon tehosta BO27938 (KATHERINE) -tutkimuksessa

	Trastutsumabi N = 743	Trastutsumabiemtansiini N = 743
Ensisijainen päätetapahtuma		
Elossaolo ilman invasiivista tautia^{1,3}		
Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma esiintyi	165 (22,2 %)	91 (12,2 %)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,50 (0,39; 0,64)	
p-arvo (log-rank-testi, osittamaton)	< 0,0001	
3 vuoden tapahtumavapaa osuus ² (%) (95 %:n luottamusväli)	77,02 (73,78; 80,26)	88,27 (85,81; 90,72)
Toissijaiset päätetapahtumat³		
Kokonaiselossaolo⁴		
Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma esiintyi	126 (17,0 %)	89 (12,0 %)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,66 (0,51; 0,87)	
p-arvo (log-rank-testi, osittamaton)	0,0027	
7 vuoden elossaolo-osuus ² , % (95 %:n luottamusväli)	84,4 (81,58; 87,16)	89,1 (86,71; 91,42)
Elossaolo ilman invasiivista tautia, mukaan lukien toinen primaarisyöpä muualla kuin rintarauhasessa^{1,5}		
Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma esiintyi	167 (22,5 %)	95 (12,8 %)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,51 (0,40; 0,66)	
p-arvo (log-rank-testi, osittamaton)	< 0,0001	
3 vuoden tapahtumavapaa osuus ² , % [95 %:n luottamusväli]	76,9 (73,65; 80,14)	87,7 (85,18; 90,18)
Elossaolo ilman tautia^{1,5}		
Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma esiintyi	167 (22,5 %)	98 (13,2 %)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,53 (0,41; 0,68)	
p-arvo (log-rank-testi, osittamaton)	< 0,0001	
3 vuoden tapahtumavapaa osuus ² (%) (95 %:n luottamusväli)	76,9 (73,65; 80,14)	87,41 (84,88; 89,93)
Muualla elimistössä olevan syövän uusiutumattomuusaika^{1,5}		
Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma esiintyi	121 (16,3 %)	78 (10,5 %)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,60 (0,45; 0,79)	
p-arvo (log-rank-testi, osittamaton)	0,0003	
3 vuoden tapahtumavapaa osuus ² (%) (95 %:n luottamusväli)	83,0 (80,10; 85,92)	89,7 (87,37; 92,01)

1. Primaarianalyysin tiedot

2. 3 vuoden tapahtumavapaa osuus ja 7 vuoden elossaolo saatu Kaplan-Meierin estimaateista

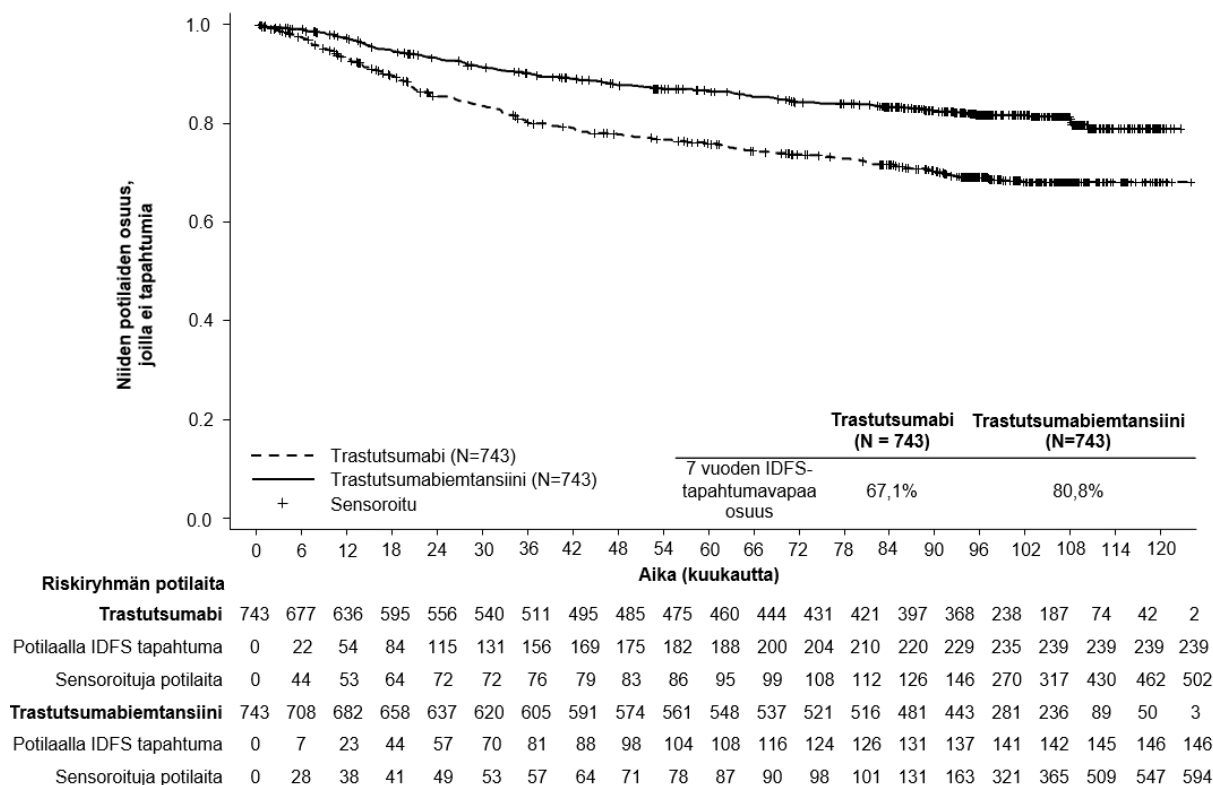
3. Elossaoloa ilman invasiivista tautia ja kokonaiselossaoloa koskeva hierarkkinen testaus

4. Kokonaiselossaolon toisen välianalyysin tiedot

5. Näitä toissijaisia päätetapahtumia ei korjattu toistuvuuden suhteen

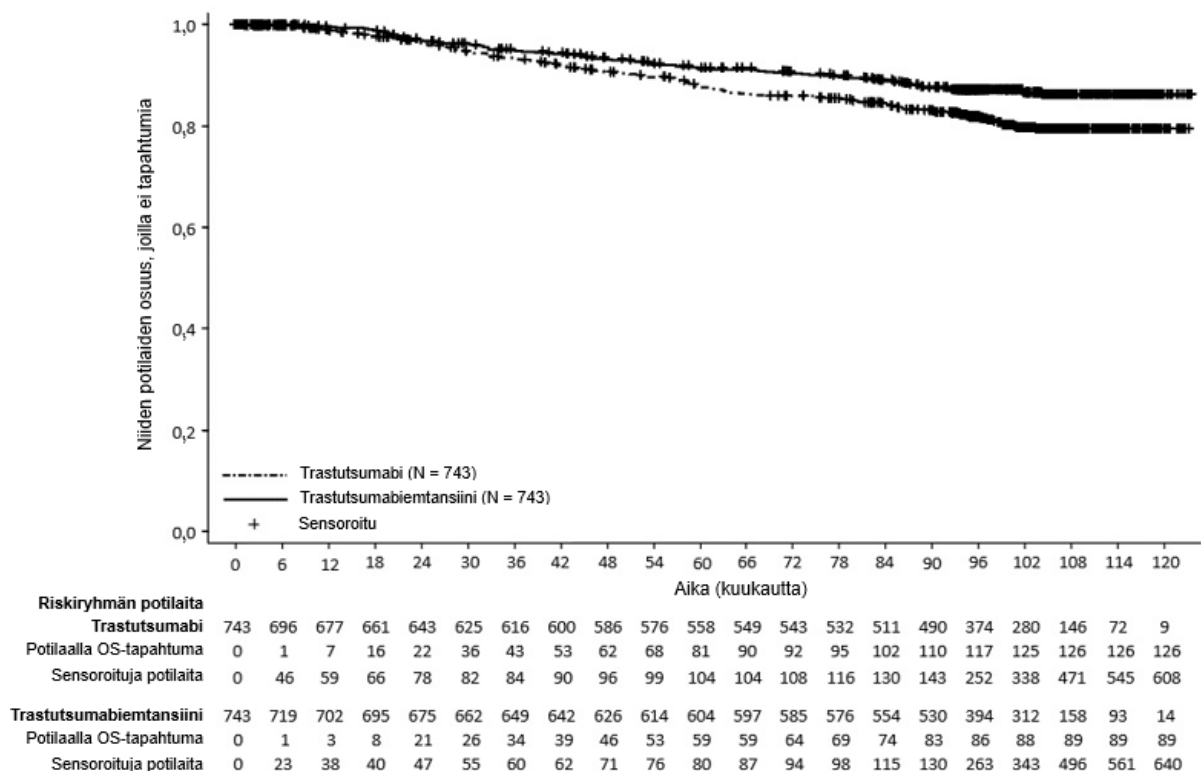
Kuva 1

Invasiivisesta taudista vapaan elossaolon Kaplan–Meier-käyrät KATHERINE-tutkimuksessa (päivitetty analyysi)



Kuva 2

Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrät KATHERINE-tutkimuksessa (päivitetty analyysi)



KATHERINE-tutkimuksessa trastutsumabiemtansiinihoidosta todettiin invasiivisesta taudista vapaan elossaolon osalta yhdenmukainen hyöty kaikissa ennalta määritellyissä arvioituissa potilasryhmissä, mikä tukee kokonaistulosta.

Metastasoitunut rintasyöpä

TDM4370q/BO21977/(EMILIA)

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 trastutsumabi-pohjaista hoitoa, mukaan lukien potilaat, jotka olivat saaneet aiemmin trastutsumabihoitoa ja jotakin taksaania adjuvanttihoitona ja joiden tauti oli edennyt adjuvanttihoidon aikana tai kuuden kuukauden kuluessa adjuvanttihoidon 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 estrogenireseptori- ja/tai progesteronireseptoriposiitivinen tauti. Tutkimuksessa verrattiin trastutsumabiemtansiinin turvallisuutta ja tehoa lapatinibista ja kapesitabiinista koostuvan yhdistelmähoidon 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 päätetapahtumat olivat riippumattoman arviointilautakunnan arvioima taudin etenemisvapaa aika (progression-free survival, PFS) ja kokonaiselossaolo (overall survival, OS) (ks. taulukko 7 sekä kuvat 3 ja 4).

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 7 Tutkimuksen TDM4370g/BO21977 (EMILIA) tehon yhteenveto

	Lapatinibi + kapesitabiini n = 496	Trastutsumabi- emtansiini n = 495
Ensisijaiset päätetapahtumat		
Riippumattoman arviointilautakunnan arvio taudin etenemisivapaasta ajasta		
Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma esiintyi	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
Taudin etenemisivapaan 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 etenemisivapaasta ajasta		
Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma esiintyi	335 (67,5 %)	287 (58,0 %)
Taudin etenemisivapaan 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	

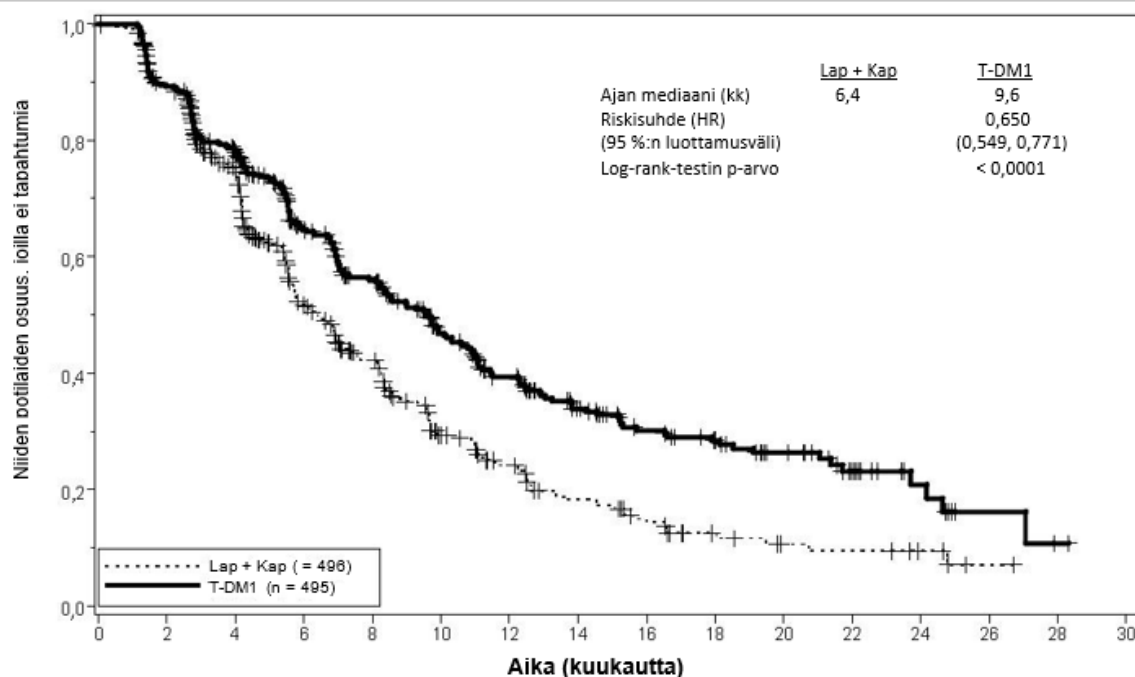
	Lapatinibi + kapesitabiini n = 496	Trastutsumabi- emtansiini n = 495
Objektiivisen vasteen kesto aika (kuukautta)		
Niiden potilaiden lukumäärä, joilla todettiin objektiivinen vaste	120	173
95 %:n luottamusvälin mediaani	6,5 (5,5, 7,2)	12,6 (8,4, 20,8)

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 adjuvanttihoidon päättymisestä ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet mitään systeemistä syöpähoitoa metastasoituneeseen tautiin (n = 118); taudin etenemisvapaan 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 etenemisvapaan 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 3 Riippumattoman arviointilautakunnan (IRC) arvioiman taudin etenemisvapaan elossaoloajan Kaplan-Meier-käyrä



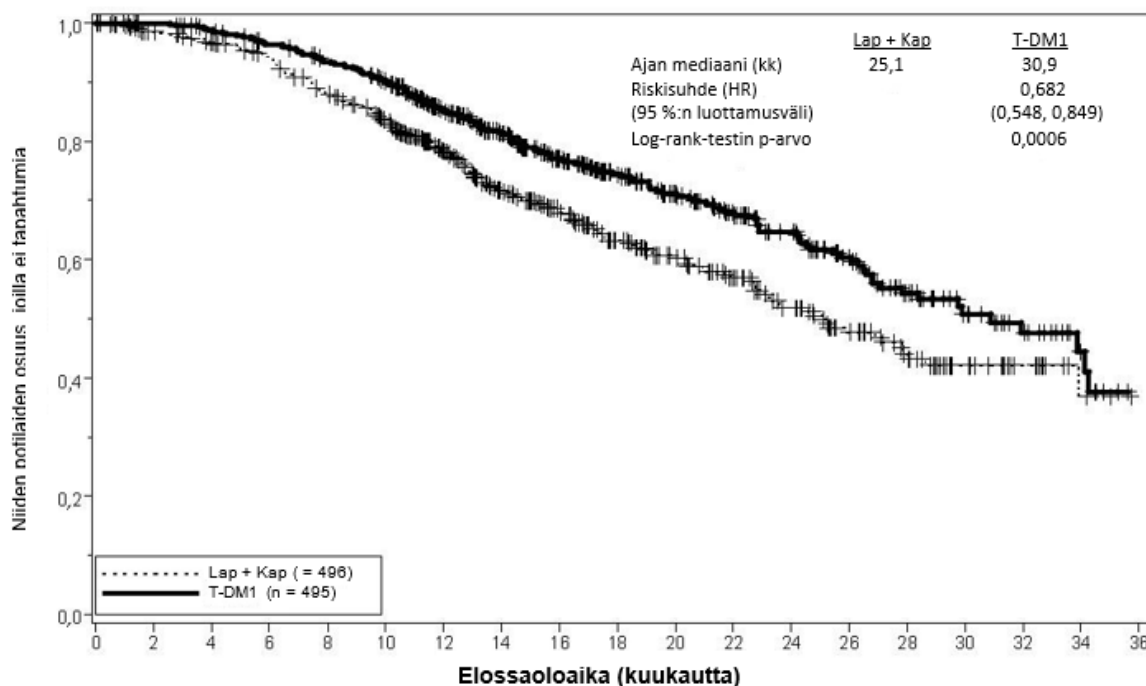
Riskiryhmän potilaiden lukumäärä:

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 4 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 arvioiduista 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 trastutsumabiemtansiinin 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 trastutsumabiemtansiinia 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 annettun 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 trastutsumabiemtansiinia saaneessa ryhmässä 14,2 kuukautta (riskisuhde 0,59, p = 0,035), ja seuranta-ajan mediaani oli kummassakin ryhmässä noin 14 kuukautta. Objektiivinen vasteluku (ORR) oli trastutsumabin ja dosetakselin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 58,0 % ja trastutsumabiemtansiinia saaneessa ryhmässä 64,2 %. Vasteen kestoajan mediaania ei saavutettu trastutsumabiemtansiiniryhmässä vs. 9.5 kuukauteen vertailuryhmässä.

TDM4374g

Vaiheen II yhden ryhmän avoimessa tutkimuksessa selvitettiin trastutsumabiemtansiinin vaikutuksia HER2-positiivista parantumaton, paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla. Kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin HER2-kohdennettua hoitoa (trastutsumabia ja lapatinibia) ja solunsalpaajaa (antrasykliiniä, taksaania ja kapesitabiinia) neoadjuvanttihoidon, adjuvanttihoidon, 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 rintasyövän hoitoon tarkoitetut lääkeaineet.

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

Keskeiset tehon analyysit olivat riippumattomaan radiologiseen arvioon perustuva objektiivinen vasteluku (ORR) ja objektiivisen vasteen kesto aika. Objektiivinen 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).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset trastutsumabiemtansiinin käytöstä rintasyövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Populaatiofarmakokineettinen analyysi viittasi siihen, että altistuksessa trastutsumabiemtansiinille ei ollut eroja taudin statuksen perusteella (adjuvantti vs. metastasoitunut).

Imeytyminen

Trastutsumabiemtansiini annetaan laskimoon. Muita antoreittejä ei ole tutkittu.

Jakautuminen

TDM4370g/BO21977-tutkimuksessa ja BO29738-tutkimuksessa trastutsumabiemtansiinia 3,6 mg/kg laskimoon 3 viikon välein saaneiden potilaiden seerumissa trastutsumabiemtansiinin keskimääräinen maksimipitoisuus (C_{max}) hoitosykliä 1 oli 83,4 (± 16,5) µg/ml (tutkimus TDM4370g/BO21977) ja

72,6 ($\pm$ 24,3) $\mu\text{g/ml}$ (tutkimus BO29738). Laskimoon annetun trastutsumabiehmansiinin sentraalinen jakautumistilavuus oli populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 3,13 l ja likimäärin plasman tilavuus.

Biotransformaatio (trastutsumabiehmansiini ja DM1)

Trastutsumabiehmansiini käy oletettavasti solujen lysosomeissa läpi proteolyyttisen dekonjugation ja katabolian.

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

Eliminaatio

Trastutsumabiehmansiinin 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. Trastutsumabiehmansiinin kumuloitumista ei havaittu 3 viikon välein toistettujen laskimoon annettujen infuusioiden jälkeen.

Trastutsumabiehmansiinin 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 trastutsumabiehmansiinialtistukseen viittaa kuitenkin siihen, ettei näillä kovariaateilla todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta trastutsumabiehmansiinialtistukseen. Eksploraatiivinen analyysi osoitti lisäksi, että kovariaattien (eli munuaisten toiminta, rotu ja ikä) vaikutus kokonaistrastutsumabin ja DM1:n farmakokinetiikkaan oli vähäistä eikä sillä ollut kliinistä merkitystä. Trastutsumabiehmansiinin 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 trastutsumabiehmansiinin farmakokinetiikka oli lineaarinen annosalueella 2,4–4,8 mg/kg. Puhdistuma oli nopeampi, jos potilaan saama annos oli 1,2 mg/kg tai pienempi.

Läkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei ikä vaikuttanut trastutsumabiehmansiinin farmakokinetiikkaan. Trastutsumabiehmansiinin 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 trastutsumabiehmansiinin farmakokinetiikkaan. Trastutsumabiehmansiinin 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 $\geq$ 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 annostussuosituksia ei voida antaa.

Maksan vajaatoiminta

Maksa on ensisijainen DM1:tä ja DM1:tä sisältäviä kataboliitteja elimistöstä poistava elin. Trastutsumabiehmansiniin ja DM1:tä sisältävien kataboliittien farmakokinetiikkaa tutkittiin antamalla trastutsumabiehmansiniä 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.

- Systeeminen altistus (AUC) trastutsumabiehmansiniin oli hoitosykliä 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 hoitosykliä 3 altistus trastutsumabiehmansiniin (AUC) oli lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla samansuuruinen kuin potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavista potilaista ei ole tehty varsinaista farmakokineettistä tutkimusta, eikä tästä potilasryhmästä ole kerätty populaatiofarmakokineettisiä tietoja.

Muut erityisryhmät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläintoksisuus ja/tai -farmakologia

Rotat ja apinat sietivät hyvin annetut trastutsumabiehmansiniannokset, 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 trastutsumabiehmansiniin 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 (kohonneet maksaentsyymipitoisuudet) annoksilla ≥ 20 mg/kg (rotalla) ja ≥ 10 mg/kg (apinalla), luuytimeen (vähentynyt trombosyytti- ja veren valkosolumäärä)/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 trastutsumabiehmansiniä saaneilla ihmisillä mitattuihin DM1:n keskimääräisiin maksimipitoisuuksiin. DM1 ei ollut mutageeninen *in vitro* bakteerien käänteismutaatiomäärityksessä (Ames).

Hedelmällisyyden heikkeneminen ja teratogeenisuus

Trastutsumabiehmansiniin vaikutuksen arvioimiseksi ei ole tehty hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita. 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 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 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 injektiopulloja 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-infuusioliuosta tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infuusioliuosta 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 pakkauskoko (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 fluoriresiinilaminaattipäälysteisellä harmaalla butyrylikumitulpalla 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 fluoriresiinilaminaattipäälysteisellä harmaalla butyrylikumitulpalla 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 polyvinyylikloridi (PVC) infuusiopussissa tai lateksia ja PVC:tä sisältämättömässä polyolefiini-infuusiopussissa.

Kun välikonsentraatti on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusioliuokseen, infusioletkussa 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 toinen trastutsumabia sisältävä valmiste (esim. trastutsumabi tai trastutsumabi-derukstekaani).

Ohjeet kuiva-aineen liuottamiseen eli välikonsentraatin valmistamiseen

- 100 mg trastutsumabiemtansiinia sisältävä injektiopullo: Injiso i steriilin ruiskun avulla 5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä hitaasti injektiopulloon.
- 160 mg trastutsumabiemtansiinia sisältävä injektiopullo: Injiso i steriilin ruiskun avulla 8 ml steriiliä injektionesteisiin 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):

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

Vedä injektiopullostasi asianmukainen liuostilavuus ja lisää se 250 ml 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infusioliuosta tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusioliuosta sisältävään infuusiopussiin. Glukoosiliuosta (5 %) ei saa käyttää (ks. kohta 6.2). 4,5 mg/ml (0,45 %)

natriumkloridi-infuusioliuosta käytettäessä infuusioletkussa ei tarvitse olla 0,20 tai 0,22 µm:n polyeetterisulfonisuatinta (PES-suodatinta). Jos infuusioon käytetään 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta, infuusioletkussa on käytettävä 0,20 tai 0,22 mikronin polyeetterisulfonisuatinta (PES-suodatinta). Infuusio on annettava heti liuoksen 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 myöntämisen päivämäärä: 15. marraskuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. syyskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
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/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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 (trastutsumabiehmansiinia) koskevan opasmateriaalin sisällöstä ja muodosta sekä viestintäsuunnitelmasta ennen kuin Kadcyta (trastutsumabiehmansiini) tuodaan kussakin jäsenvaltiossa markkinoille.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että Kadcytan (trastutsumabiehmansiinin) markkinoille tullessa kaikki Kadcyta- (trastutsumabiehmansiinia) ja/tai Herceptin-valmistetta (trastutsumabia) potilaille mahdollisesti määräävät, toimittavat tai antavat terveydenhuollon ammattilaiset ovat saaneet terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun opasmateriaalipaketin. Tähän terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettuun opasmateriaalipakettiin pitää sisältyä:

- Kadcytan (trastutsumabiehmansiinin) valmisteyhteenveto
- Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetut tiedot

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettujen tietojen pitää sisältää seuraavat keskeiset viestit:

1. Kadcyta (trastutsumabiehmansiini) on erilainen kuin muut trastutsumabia sisältävät lääkkeet, joita ovat mm Herceptin (trastutsumabi) ja Enhertu (trastutsumabi-derukstekaani). Lääkkeiden vaikuttavat aineet ovat erilaiset, eikä niitä saa koskaan vaihtaa keskenään.
2. Kadcyta (trastutsumabiehmansiini) EI ole Herceptin-valmisteen (trastutsumabin) rinnakkaisvalmiste ja sen ominaisuudet, käyttöaiheet ja annostus ovat erilaiset.
3. Kadcyta (trastutsumabiehmansiini) on humanisoitua anti-HER-2 IgG1 -vasta-ainetta, trastutsumabia ja mikrotubulusten muodostumista estävää maytansiini johdosta, DM1:tä, sisältävä vasta-ainekonjugaatti.
4. Älä korvaa Kadcyta-valmistetta (trastutsumabiehmansiinia) toisella trastutsumabia sisältävällä lääkkeellä, kuten Herceptin-valmisteella (trastutsumabi) tai Enhertu-valmisteella (trastutsumabi-derukstekaani) äläkä yhdistä niitä
5. Älä anna Kadcyta-valmistetta (trastutsumabiehmansiinia) yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa.
6. Älä anna Kadcyta-valmistetta (trastutsumabiehmansiinia) suurempina annoksina kuin 3,6 mg/kg kerran kolmessa viikossa.
7. Jos lääkemääräys Kadcyta-hoitoon (trastutsumabiehmansiinihoitoon) on annettu sähköisesti (sähköinen resepti), on tärkeää varmistaa, että määrätty lääkevalmiste on trastutsumabiehmansiini eikä toinen trastutsumabia sisältävä lääke, kuten Herceptin (trastutsumabi) tai Enhertu (trastutsumabi-derukstekaani).
8. Sekä Kadcytan kauppanimi että sen vaikuttavan aineen nimi (trastutsumabiehmansiini) on mainittava ja varmistettava valmistetta määrättäessä, infuusioliuosta valmistettaessa ja annettaessa Kadcytaa (trastutsumabiehmansiinia) potilaalle. On varmistettava, että vaikuttavan aineen nimi on trastutsumabiehmansiini.
9. Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää lukea valmisteyhteenveto ja varmistaa ulkopakkauksesta ja injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Kadcyta (trastutsumabiehmansiini) eikä toinen trastutsumabia sisältävä lääke, kuten Herceptin (trastutsumabi) tai Enhertu (trastutsumabi-derukstekaani).
10. Kuvaus Rochen Kadcyta-valmisteen (trastutsumabiehmansiini), Herceptin-valmisteen ja ihon alle annettavan Herceptin-valmisteen (trastutsumabi) käyttöaiheiden, annoksen, antotavan ja pakkausten keskeisistä eroista.

Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

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
trastutsumabiektansiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Sukkiinihappo, natriumhydroksidi, sakkaroosi, polysorbaatti 20.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/885/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

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

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

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
trastutsumabiemtansiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Sukkiinihappo, natriumhydroksidi, sakkaroosi, polysorbaatti 20.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

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

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/885/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

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

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

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, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. 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 (muodostanut etäpesäkkeitä) rintojen läheisyydessä oleville alueille tai muualle elimistöön.
- syöpä ei ole levinnyt muualle elimistöön, ja hoitoa on tarkoitus antaa leikkauksen jälkeen (leikkauksen jälkeen annettavaa hoitoa kutsutaan adjuvanttihoidoksi).

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 Kadcytaa

- 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 verenohennuslääkkeitä (esim. varfariinia, hepariinia).
- jos sinulla on aikaisemmin ollut ongelmia maksan toiminnan 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 Kadcyta-hoitoa.

Tarkkaile hättävaiikutuksia

Kadcyta 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 Kadcyta-hoidon aikana jonkin seuraavista vakavista hättävaiikutuksista:

- **Hengitysvaikeudet:** Kadcyta 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 kehittyy keuhkosairaus, lääkäri saattaa lopettaa hoitosi tällä lääkkeellä.
- **Maksan toimintahäiriöt:** Kadcyta voi aiheuttaa maksatulehduksen tai vaurioittaa maksasoluja, jolloin maksa ei enää toimi normaalisti. Tulehtuneet tai vaurioituneet maksasolut saattavat päästää tavanomaista suurempia määriä tiettyjä aineita (maksaentsyymejä) verenkiertoon, jolloin verikokeen avulla todettava maksaentsyymipitoisuus 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:** Kadcyta 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.
- **Infuusioon liittyvät reaktiot tai allergiset reaktiot:** Kadcyta voi aiheuttaa infuusion aikana tai infuusion antamisen jälkeisenä päivänä kasvojen ja kaulan punoitusta, vilunväristyskohtauksia, kuumetta, hengitysvaikeuksia, matalaa verenpainetta, nopeaa sydämen sykettä, kasvojen tai kielen äkillistä turpoamista tai nielemisvaikeuksia. Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkkailee sinua näiden oireiden havaitsemiseksi. Jos sinulle kehittyy reaktio, he hidastavat infuusion antonopeutta tai lopettavat infuusion annon ja saattavat antaa sinulle hättävaiikutuksiin hoitoa. Infuusiota saatetaan jatkaa sen jälkeen, kun oireet ovat hävinneet.
- **Verenvuotohäiriöt:** Kadcyta 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:** Kadcyly 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.
- **Pistoskohdan reaktiot:** Jos infuusiokohdassa tuntuu infuusion aikana kirvelyn tunnetta, kipua tai aristusta, se voi viitata siihen, että Kadcyly-valmistetta on vuotanut verisuonen ulkopuolelle. Kerro tästä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle. Jos Kadcyly-valmistetta on vuotanut verisuonen ulkopuolelle, päivien tai viikkojen kuluessa infuusiosta voi ilmetä lisääntyntä kipua, ihon värimuutos, rakkuloita ja ihon kuolioituneen kudoksen irtoaminen terveestä kudoksesta (ihonekroosi).

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

Lapset ja nuoret

Kadcylyä ei suositella alle 18-vuotiaille, koska sen tehosta tässä ikäryhmässä ei ole tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Kadcyly

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 Kadcyly-hoitoa.

Raskaus

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

- Kerro lääkärille ennen kuin sinulle annetaan Kadcylyä, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.
- Käytä Kadcyly-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 Kadcyly-annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat ehkäisyn käytön.
- Miespotilaiden tai heidän naispuolisten kumppaniensa on myös käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä.
- Jos tulet raskaaksi Kadcyly-hoidon aikana, kerro siitä heti lääkärille.

Imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kadcyly ei oletettavasti vaikuta kykyysi ajaa autoa, pyöräillä, käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinulla esiintyy kasvojen tai kaulan punoitusta, vilunväristyksiä, kuumetta, hengitysvaikeuksia, matalaa verenpainetta tai nopeaa sydämen sykettä (infuusioon 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.

Kadcyla 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,1 mg polysorbaattia 20 yhdessä injektioapullossa, mikä vastaa 0,22 mg/ml.

Kadcyla 160 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,7 mg polysorbaattia 20 yhdessä injektioapullossa, mikä vastaa 0,21 mg/ml.

Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

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 Kadcylaa annetaan

- Sinulle annetaan 3,6 mg Kadcylaa 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 ja mihin käyttöaiheeseen hoitoa annetaan.
- Jos sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia, lääkäri saattaa päättää jatkaa hoitoasi pienemmällä annoksella, siirtää annoksen antamisen myöhempään ajankohtaan tai lopettaa hoidon.

Jos Kadcyla-hoito jää antamatta

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

Jos lopetat Kadcyla-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):

- Kadcyla saattaa aiheuttaa maksasolujen tulehtumisen tai vaurioitumisen, mikä johtaa verikokeella todettaviin suurentuneisiin maksaentsyymipitoisuuksiin. Maksaentsyymipitoisuus suurenee Kadcyla-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 mikä tahansa rasituksen yhteydessä), yskää tai puuskittaista kuivaa yskää. Nämä ovat keuhkokudoksen tulehtumisen oireita.
- 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.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta):

- Ihosi ja silmänvalkuaisesi voivat muuttua keltaisiksi, mikä saattaa olla vaikea-asteisen maksavaurion oire.

Esiintyvyys tuntematon:

- Jos Kadcyli-infuusionestettä vuotaa infuusiokohtaa ympäröivään alueeseen, siitä voi kehittyä infuusiokohtaan kipua, ihon värimuutos, rakkuloita tai ihon kuolioituneen kudoksen irtoamista terveestä kudoksesta (ihonekroosi). Ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

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

Muita haittavaikutuksia ovat

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

- vähentynyt veren punasolumäärä (todetaan verikokeella)
- oksentelu
- ripuli
- suun kuivuminen
- virtsatieinfektio
- ummetus
- mahakipu
- yskä
- hengenahdistus
- suutulehdus
- univaikeudet
- lihas- tai nivelkipu
- kuume
- päänsärky
- väsymyksen tunne
- heikotus

Yleiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä

- vilunväristykset tai flunssan kaltaiset oireet
- pienentynyt kaliumpitoisuus (todetaan verikokeella)
- ihottuma
- vähentynyt veren valkosolumäärä (todetaan verikokeella)

- kuivat silmät, silmien vetistäminen tai näön sumeneminen
- silmien punoitus tai infektiot
- ruoansulatushäiriöt
- jalkojen ja/tai käsivarsien turpoaminen
- verenvuoto ikenistä
- verenpaineen kohoaminen
- huimauksen tunne
- makuaistin häiriöt
- kutina
- muistivaikeudet
- hiustenlähtö
- käsi-jalkaoireyhtymä
- kynsien häiriöt

Melko harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta

- Kadcyclasta 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 nesteen kertymisen seurauksena tai verenvuotoa ruokatorven tai peräsuolen vaurioituneista verisuonista.
- Jos Kadcykla-infuusionestettä vuotaa infuusiokohdan ympäristöön, sinulle saattaa ilmaantua ihon arkuutta tai punoitusta tai infuusiokohdan turvotusta.

Jos sinulla esiintyy jokin edellä mainituista haittavaikutuksista Kadcykla-hoidon lopettamisen jälkeen, ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan ja kerro, että olet saanut Kadcykla-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 (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Käyttövalmiiksi sekoitettu Kadcykla-infuusioliuos säilyy enintään 24 tunnin ajan 2 °C – 8 °C:ssa, minkä jälkeen se on hävitettävä.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kadcykla sisältää

- Vaikuttava aine on trastutsumabiemtansiini.
- Kadcykla 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.

- Kadcyly 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 Kadcylyan sisältämistä aineista), sakkaroosi ja polysorbaatti 20.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkaus koko (-koot)

- Kadcyly on valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, lasisessa injektiopullossa.
- Kadcylyä 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

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

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

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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, Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 1 279 4500

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

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, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<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 Kadcyly (trastutsumabiemtansiini) eikä toinen trastutsumabia sisältävä valmiste (esim. trastutsumabi tai trastutsumabi-derukstekaani).

Terveystenhuollon ammattilaisen on saatettava Kadcyly 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 Kadcyly-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 polyvinyylikloridi (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).

Ohjeet kuiva-aineen liuottamiseen eli välikonsentraatin valmistamiseen

- **Kadcyly 100 mg:** Injisoi steriilin ruiskun avulla 5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä hitaasti 100 mg trastutsumabiemtansiinia sisältävään injektiopulloon.
- **Kadcyly 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 liennut 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 (väriltään 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:

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

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 infuusiioletkussa ei tarvitse olla 0,20 tai 0,22 µm:n polyeetterisulfonisuodatinta (PES-suodatinta). Jos infuusioon käytetään 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta, infuusiioletkussa 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.