VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Kadcyla 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Kadcyla 160 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Kadcyla 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 100 mg af trastuzúmab emtansíni. Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas með 5 ml af lausn 20 mg/ml af trastuzúmab emtansíni (sjá kafla 6.6).

Kadcyla 160 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 160 mg af trastuzúmab emtansíni. Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas með 8 ml af lausn 20 mg/ml af trastuzúmab emtansíni (sjá kafla 6.6).

Trastuzúmab emtansín er samtengt mótefni og lyfjaefni, sem inniheldur trastuzúmab, mannaðlagað IgG1 einstofna mótefni sem framleitt er í frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra (CHO frumum) í vökvarækt, sem er tengt við örpípluhemilinn DM1 með með samgildum tengjum við stöðugu thióeter-tengisameindina MCC (4-[N-maleímíðómetýl] cýklóhexan-1-carboxýlat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvítt eða beinhvítt frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brjóstakrabbamein án meinvarpa
Kadcyla sem einlyfjameðferð er ætlað til viðbótarmeðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa (early breast cancer) sem eru með leifar ífarandi sjúkdóms í brjósti og/eða eitlum, eftir formeðferð með taxanlyfi og lyfi sem beinist að HER2.

Brjóstakrabbamein með meinvörpum
Kadcyla sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt, óskurðtækt, langt gengið staðbundið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum, sem áður hafa fengið trastuzúmab og taxanlyf, hvort í sínu lagi eða saman. Sjúklingar þurfa að hafa annað hvort:

- Fengið aðra meðferð við staðbundnum langt gengnum sjúkdómi eða sjúkdómi með meinvörpum, eða
- Fengið endurkomu sjúkdóms meðan á viðbótarmeðferð stóð eða innan sex mánaða eftir að henni lauk.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu læknar mega ávísa Kadcyla og einungis heilbrigðisstarfsmaður sem hefur reynslu af meðferð krabbameinssjúklinga (þ.e. er viðbúinn því að bregðast við ofnæmis/bráðaofnæmisviðbrögðum við innrennsli og við aðstæður þar sem búnaður til endurlífgunar er tiltækur til tafarlausrar notkunar (sjá kafla 4.4)) má hafa umsjón með gjöf lyfsins með innrennsli í bláæð.

Sjúklingar sem fá trastuzúmab emtansín þurfa að vera með HER2-jákvæð æxli, sem skilgreind eru af stigi 3 + með mótefnalitun (immunohistochemistry, IHC) eða hafa hlutfall ≥2,0 samkvæmt *in situ* pörun (in situ hybridization, ISH) eða flúrljómandi *in situ* pörun (FISH) sem metin er með CE-merktum búnaði til *in vitro* greiningar (In Vitro Diagnostic (IVD) medical device). Ef CE-merktur IVD-búnaður er ekki tiltækur á að meta HER2-stöðu æxla með annarri gildaðri aðferð.

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að aðgæta merkimiða á hettuglösum til að ganga úr skugga um að lyfið sem er blandað og gefið sé Kadcyla (trastuzúmab emtansín) en ekki annað lyf sem inniheldur trastuzúmab (t.d. trastuzúmab eða trastuzúmab deruxtecan).

<u>Skammtar</u>

Ráðlagður skammtur af trastuzúmab emtansíni er 3,6 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn sem innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti (21 dags meðferðarlota).

Gefa á upphafsskammt sem innrennsli á 90 mínútum. Fylgjast á með sjúklingnum meðan á innrennsli stendur og í a.m.k. 90 mínútur eftir að fyrsta innrennsli lýkur, með tilliti til hita, kuldahrolls eða annarra innrennslistengdra viðbragða. Fylgjast á með innrennslisstaðnum með tilliti til hugsanlegs leka undir húð meðan á lyfjagjöf stendur. Eftir markaðssetningu lyfsins hafa sést tilvik seinkaðra skemmda eða dreps í húðþekju eftir leka lyfsins út fyrir æð (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Ef fyrra innrennsli þoldist vel má gefa síðari skammta af trastuzúmab emtansíni sem innrennsli á 30 mínútum. Fylgjast á með sjúklingnum meðan á innrennsli stendur og í a.m.k. 30 mínútur eftir að innrennsli lýkur.

Draga á úr innrennslishraða eða stöðva innrennsli trastuzúmab emtansíns ef innrennslistengd einkenni koma fram hjá sjúklingnum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef lífshættuleg innrennslistengd viðbrögð koma fram á að hætta gjöf trastuzúmab emtansíns.

<u>Meðferðarlengd</u>

Brjóstakrabbamein án meinvarpa
Sjúklingar eiga að fá meðferð í alls 14 meðferðarlotur, nema sjúkdómurinn taki sig upp á ný eða eituráhrif verði óviðráðanleg.

Brjóstakrabbamein með meinvörpum
Sjúklingar eiga að fá meðferð þar til sjúkdómurinn versnar eða eituráhrif verða óviðráðanleg.

Skammtabreytingar
Viðbrögð við aukaverkunum með einkennum geta falið í sér tímabundið meðferðarhlé, minnkun skammta eða stöðvun meðferðar með trastuzúmab emtansíni, samkvæmt leiðbeiningum í textanum og í töflum 1 og 2.

Ekki á að auka skammta af trastuzúmab emtansíni á ný eftir að þeir hafa verið minnkaðir.

Tafla 1 Skammtaminnkunaráætlun

Skammtaminnkunaráætlun (upphafsskammtur er 3,6 mg/kg)	Skammtur sem gefa á
Fyrsta skammtaminnkun	3 mg/kg
Önnur skammtaminnkun	2,4 mg/kg
Þörf fyrir frekari skammtaminnkun	Meðferð hætt

Tafla 2 Leiðbeiningar um skammtabreytingar

Skammtabreytingar hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa		
Aukaverkun	**Alvarleiki**	**Breyting á meðferð**
Blóðflagnafæð	2.-3. stigs á áætluðum meðferðardegi (25.000 til <75.000/mm^3)	Hætta skal gjöf trastuzúmab emtansíns þar til blóðflögur hafa aftur náð stigi ≤1 (≥ 75.000/mm^3) og síðan halda meðferð áfram með sama skammti. Ef tvisvar þarf að fresta lyfjagjöf vegna blóðflagnafæðar hjá sama sjúklingi á að íhuga að halda meðferð áfram með næsta skammtaþrepi fyrir neðan.
	4. stigs hvenær sem er <25.000/mm^3	Hætta skal gjöf trastuzúmab emtansíns þar til blóðflögur hafa aftur náð stigi ≤1 (≥ 75.000/mm^3) og síðan halda meðferð áfram með næsta skammtaþrepi fyrir neðan.
Hækkað gildi alanín transamínasa (ALAT)	2.-3. stigs (> 3,0 til ≤ 20 × efri mörk eðlilegra gilda á áætluðum meðferðardegi)	Hætta skal gjöf trastuzúmab emtansíns þar til ALAT hefur aftur náð stigi ≤1 og síðan halda meðferð áfram með næsta skammtaþrepi fyrir neðan.
	4. stigs (> 20 × efri mörk eðlilegra gilda hvenær sem er)	Hætta skal meðferð með trastuzúmab emtansíni.
Hækkað gildi aspartat transamínasa (ASAT)	2. stigs (> 3.0 til ≤ 5 × efri mörk eðlilegra gilda á áætluðum meðferðardegi)	Hætta skal gjöf trastuzúmab emtansíns þar til ASAT hefur aftur náð stigi ≤1 og síðan halda meðferð áfram með sama skammti.
	3. stigs (> 5 til ≤ 20 × efri mörk eðlilegra gilda á áætluðum meðferðardegi)	Hætta skal gjöf trastuzúmab emtansíns þar til ASAT hefur aftur náð stigi ≤1 og síðan halda meðferð áfram með næsta skammtaþrepi fyrir neðan.
	4. stigs (> 20 × efri mörk eðlilegra gilda hvenær sem er)	Hætta skal meðferð með trastuzúmab emtansíni.
Hækkað gildi gallrauða	Heildargallrauði > 1,0 til ≤ 2,0 × efri mörk eðlilegra gilda á áætluðum meðferðardegi	Hætta skal gjöf trastuzúmab emtansíns þar til gallrauði hefur aftur náð ≤1,0 × efri mörk eðlilegra gilda og síðan halda meðferð áfram með næsta skammtaþrepi fyrir neðan.
	Heildargallrauði > 2 × efri mörk eðlilegra gilda hvenær sem er	Hætta skal meðferð með trastuzúmab emtansíni.

Skammtabreytingar hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa		
Aukaverkun	**Alvarleiki**	**Breyting á meðferð**
Lifrarskemmdir af völdum lyfja (drug induced liver injury, DILI)	Gildi transamínasa í sermi > 3 × efri mörk eðlilegra gilda og samhliða heildargallrauði > 2 × efri mörk eðlilegra gilda	Hætta skal meðferð með trastuzúmab emtansíni fyrir fullt og allt ef ekki finnst önnur sennileg orsök hækkunar á gildum lifrarensíma og gallrauða, t.d. meinvörp í lifur eða samhliða lyfjagjöf.
Hnökróttur endurmyndandi vefjaauki í lifur (nodular regenerative hyperplasia, NRH)	Öll stig	Hætta skal meðferð með trastuzúmab emtansíni fyrir fullt og allt.
Útlægur taugakvilli	3.-4. stigs	Ekki má gefa trastuzúmab emtansín fyrr en ástandið hefur batnað þannig að það sé á stigi ≤2
Vanstarfsemi vinstri slegils	LVEF < 45%	Ekki má gefa trastuzúmab emtansín. Endurtaka á mælingu á LVEF innan 3 vikna. Ef staðfest er að LVEF sé <45% á að hætta meðferð með trastuzúmab emtansíni.
	LVEF 45% til < 50% og minnkað um ≥ 10 prósentustig frá upphafi meðferðar*	Ekki má gefa trastuzúmab emtansín. Endurtaka á mælingu á LVEF innan 3 vikna. Ef LVEF helst < 50% og hefur ekki náð innan 10 prósentustiga frá upphafsgildi, á að hætta meðferð með trastuzúmab emtansíni.
	LVEF 45% til < 50% og minnkað um < 10 prósentustig frá upphafi meðferðar*	Halda skal áfram meðferð með trastuzúmab emtansíni. Endurtaka á mælingu á LVEF innan 3 vikna.
	LVEF ≥ 50%	Halda skal áfram meðferð með trastuzúmab emtansíni.
Hjartabilun	Blóðfylluhjartabilun (congestive heart failure, CHF) með einkennum, 3.-4. stigs slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils eða 3.-4. stigs hjartabilun, eða 2. stigs hjartabilun ásamt LVEF <45%	Hætta skal meðferð með trastuzúmab emtansíni.
Eituráhrif á lungu	Millivefslungnasjúkdómur eða lungnabólga	Hætta skal meðferð með trastuzúmab emtansíni fyrir fullt og allt.
Lungnabólga sem tengist geislameðferð	2. stigs	Hætta skal meðferð með trastuzúmab emtansíni ef ástandið batnar ekki með hefðbundinni meðferð.
	3.-4. stigs	Hætta skal meðferð með trastuzúmab emtansíni.

Skammtabreytingar hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum		
Aukaverkun	**Alvarleiki**	**Breyting á meðferð**
Blóðflagnafæð	3. stigs (25.000 til < 50.000/mm^3)	Hætta skal gjöf trastuzúmab emtansíns þar til fjöldi blóðflagna hefur aftur náð stigi ≤1 (≥ 75.000/mm^3), og síðan halda meðferð áfram með sama skammti.
	4. stigs (< 25.000/mm^3)	Hætta skal gjöf trastuzúmab emtansíns þar til fjöldi blóðflagna hefur aftur náð stigi ≤1 (≥ 75.000/mm^3), og síðan halda meðferð áfram með næsta skammtaþrepi fyrir neðan.
Hækkuð gildi transamínasa (ASAT/ALAT)	2. stigs (> 2,5 til ≤ 5 × efri mörk eðlilegra gilda)	Halda skal meðferð áfram með sama skammti.
	3. stigs (> 5 til ≤ 20 × efri mörk eðlilegra gilda)	Ekki má gefa trastuzúmab emtansín fyrr en ASAT/ALAT hafa aftur náð stigi ≤ 2 og síðan halda meðferð áfram með næsta skammtaþrepi fyrir neðan.
	4. stigs (> 20 × efri mörk eðlilegra gilda)	Hætta skal meðferð með trastuzúmab emtansíni.
Hækkað gildi gallrauða	2. stigs (> 1,5 til ≤ 3 × efri mörk eðlilegra gilda)	Ekki má gefa trastuzúmab emtansín fyrr en gallrauði hefur aftur náð stigi ≤ 1 og síðan halda meðferð áfram með sama skammti.
	3. stigs (> 3 til ≤ 10 × efri mörk eðlilegra gilda)	Ekki má gefa trastuzúmab emtansín fyrr en gallrauði hefur aftur náð stigi ≤ 1 og síðan halda meðferð áfram með næsta skammtaþrepi fyrir neðan.
	4. stigs (> 10 × efri mörk eðlilegra gilda)	Hætta skal meðferð með trastuzúmab emtansíni.
Lifrarskemmdir af völdum lyfja (drug induced liver injury, DILI)	Gildi transamínasa í sermi > 3 × efri mörk eðlilegra gilda og samhliða heildargallrauði > 2 × efri mörk eðlilegra gilda	Hætta skal meðferð með trastuzúmab emtansíni fyrir fullt og allt ef ekki finnst önnur sennileg orsök hækkunar á gildum lifrarensíma og gallrauða, t.d. meinvörp í lifur eða samhliða lyfjagjöf.
Hnökróttur endurmyndandi vefjaauki í lifur (nodular regenerative hyperplasia, NRH)	Öll stig	Hætta skal meðferð með trastuzúmab emtansíni fyrir fullt og allt.
Vanstarfsemi vinstri slegils	Blóðfylluhjartabilun með einkennum	Hætta skal meðferð með trastuzúmab emtansíni.
	LVEF <40%	Ekki má gefa trastuzúmab emtansín. Endurtaka á mælingu á LVEF innan 3 vikna. Ef staðfest er að LVEF sé <40% á að hætta meðferð með trastuzúmab emtansíni.
	LVEF 40% til ≤45% og minnkað um ≥ 10 prósentustig frá upphafi meðferðar	Ekki má gefa trastuzúmab emtansín. Endurtaka á mælingu á LVEF innan 3 vikna. Ef LVEF hefur ekki náð innan 10 prósentustiga frá upphafsgildi, á að hætta meðferð með trastuzúmab emtansíni.

Skammtabreytingar hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum		
	LVEF 40% til ≤ 45% og minnkað um < 10 prósentustig frá upphafi meðferðar	Halda skal áfram meðferð með trastuzúmab emtansíni. Endurtaka á mælingu á LVEF innan 3 vikna.
	LVEF > 45%	Halda skal áfram meðferð með trastuzúmab emtansíni.
Útlægur taugakvilli	3.-4. stigs	Ekki má gefa trastuzúmab emtansín fyrr en ástandið hefur batnað þannig að það sé á stigi ≤2
Eituráhrif á lungu	Millivefslungnasjúkdómur eða lungnabólga	Hætta skal meðferð með trastuzúmab emtansíni fyrir fullt og allt.

ALAT = alanín transamínasi; ASAT = aspartat transamínasi, LVEF = útfallsbrot vinstri slegils
* Áður en meðferð með trastuzúmab emtansíni hefst.

Skammtar sem frestast eða gleymast
Ef gleymist að gefa áætlaðan skammt á að gefa hann eins fljótt og kostur er, en ekki bíða eftir næstu áætluðu meðferðarlotu. Aðlaga á meðferðaráætlun til að halda 3 vikna bili á milli skammta. Gefa á næsta skammt samkvæmt skammtaráðleggingum hér fyrir ofan.

Útlægur taugakvilli
Gera á hlé á meðferð með trastuzúmab emtansíni hjá sjúklingum sem fá útlægan taugakvilla af stigi 3 eða 4 þar til hann hefur náð ≤ stigi 2. Íhuga má að hefja meðferð að nýju með minni skömmtum, samkvæmt skammtaminnkunaráætlun (sjá töflu 1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar
Ekki þarf að breyta skömmtum handa sjúklingum 65 ára og eldri. Ekki liggja fyrir nægileg gögn til að ákvarða öryggi og verkun hjá sjúklingum 75 ára og eldri vegna takmarkaðra gagna hjá þessum undirhópi. Fyrir sjúklinga ≥65 ára hefur undirhópagreining á 345 sjúklingum í MO28231-rannsókninni þó sýnt tilhneigingu til aukinnar tíðni 3., 4. og 5. stigs aukaverkana, alvarlegra aukaverkana og aukaverkana sem leiddu til þess að notkun lyfsins var hætt eða gert hlé á henni, en svipaða tíðni aukaverkana af stigi 3 eða hærra sem töldust tengdar notkun lyfsins.

Lyfjahvarfagreining á þýði bendir til þess að aldur hafi ekki klínísk mikilvæg áhrif á lyfjahvörf trastuzúmab emtansíns (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Ekki þarf að breyta upphafsskömmtum handa sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Þar sem gögn eru ekki fullnægjandi er ekki hægt að ákvarða hugsanlega þörf fyrir skammtabreytingar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og því á að fylgjast vandlega með sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi
Ekki þarf að breyta upphafsskömmtum handa sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Notkun trastuzúmab emtansíns handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsökuð. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi vegna þekktra eituráhrifa á lifur við notkun trastuzúmab emtansíns (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára, þar sem engin viðeigandi not eru fyrir lyfið við brjóstakrabbameini hjá börnum.

Lyfjagjöf

Kadcyla er til notkunar í bláæð. Heilbrigðisstarfsfólk á að blanda og þynna trastuzúmab emtansín og gefa það með innrennsli í bláæð. Ekki má gefa lyfið sem inndælingu eða hleðsluskammt í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til að auka rekjanleika líftæknilyfja á að skrá heiti og lotunúmer þess lyfs sem gefið er skýrt í sjúkraskrá sjúklings.

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að athuga merkimiða hettuglassins til að tryggja að lyfið sem verið er að nota sé Kadcyla (trastuzúmab emtansín) en ekki annað lyf sem inniheldur trastuzúmab (t.d. trastuzúmab eða trastuzúmab deruxtecan).

Fækkun blóðflagna
Algengt var að tilkynnt væri um fækkun blóðflagna við notkun trastuzúmab emtansíns og var það sú aukaverkun sem oftast leiddi til þess að hætta þurfti meðferð, minnka skammta eða gera hlé á skömmtun (sjá kafla 4.8). Tíðni og alvarleiki blóðflagnafækkunar var meiri hjá sjúklingum af asískum uppruna í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Ráðlagt er að fylgjast með fjölda blóðflagna fyrir hvern skammt af trastuzúmab emtansíni. Fylgjast á náið með sjúklingum með blóðflagnafæð ($\leq$100.000/mm^3) og sjúklingum sem fá segavarnarmeðferð (t.d. warfarín, heparín, létt heparín) meðan þeir fá meðferð með trastuzúmab emtansíni. Trastuzúmab emtansín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með blóðflagnafjölda $\leq$100.000/mm^3 fyrir upphaf meðferðar. Ef blóðflögum fækkar í stig 3 eða meira (<50.000/mm^3) á ekki að gefa trastuzúmab emtansín fyrr en þeim hefur aftur fjölgað í stig 1 ($\geq$75.000/mm^3) (sjá kafla 4.2).

Blæðingar
Tilkynnt hefur verið um blæðingar, þ.m.t. í miðtaugakerfi, öndunarfærum og meltingarfærum, við meðferð með trastuzúmab emtansíni. Sum þessara blæðingatilvika hafa leitt til dauða. Í sumum þessara tilvika voru sjúklingar með blóðflagnafæð eða fengu samtímis segavarnarmeðferð eða blóðflöguhemjandi meðferð; í öðrum tilvikum voru engir aðrir þekktir áhættuþættir til staðar. Gæta á varúðar við notkun slíkra lyfja og íhuga að fylgjast sérstaklega með sjúklingum ef samhliðameðferð er nauðsynleg af læknisfræðilegum ástæðum.

Eituráhrif á lifur
Vart hefur orðið við eituráhrif á lifur, einkum sem einkennalausa hækkun á gildum transamínasa í sermi (1-4. stigs transamínasakvilli (transaminitis)), við meðferð með trastuzúmab emtansíni í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Hækkuð gildi transamínasa voru yfirleitt tímabundin, með hágildi á degi 8 eftir lyfjagjöf, sem síðan batnaði í stig 1 eða minna áður en næsta meðferðarlota var gefin. Einnig hafa sést uppsöfnunaráhrif á gildi transamínasa (hlutfall sjúklinga með 1-2. stigs frávik í gildum transamínasa hækkar með hverri meðferðarlotu).

Í meirihluta tilvika bötnuðu hækkuð gildi transamínasa í stig 1 eða eðlileg gildi innan 30 daga eftir gjöf síðasta skammts af trastuzúmab emtansíni (sjá kafla 4.8).

Alvarlegir lifrar- og gallkvillar, þ.m.t. hnökróttur endurmyndandi vefjaauki (nodular regenerative hyperplasia, NRH) í lifur, sem sumir hafa leitt til dauða vegna lifrarskemmda af völdum lyfja, hafa sést hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með trastuzúmab emtansíni. Þau tilvik sem sést hafa gætu hafa verið ruglað saman við afleiðingar annarra kvilla og/eða annarra lyfja sem notuð eru samtímis og haft geta eituráhrif á lifur.

Meta á lifrarstarfsemi fyrir upphaf meðferðar og fyrir hvern skammt. Sjúklingar með hækkað ALAT í upphafi (t.d. vegna meinvarpa í lifur) gætu átt á hættu að fá lifrarskaða með aukinni hættu á stig 3-5 lifrarskaða eða hækkun á lifrarprófum. Upplýsingar um skammtaminnkun eða meðferðarhlé vegna hækkaðra gilda transamínasa í sermi og heildargallrauða eru í kafla 4.2.

Tilvik NRH í lifur hafa verið greind í vefjasýnum frá sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með trastuzúmab emtansíni. NRH er mjög sjaldgæfur kvilli sem einkennist af útbreiddri góðkynja ummyndun lifrarvefs sem vex á ný sem vefjahnútar; kvillinn getur leitt til háþrýstings í portæð sem ekki tengist skorpulifur. Greining NRH er eingöngu hægt að staðfesta með vefjameinafræðilegum aðferðum. Hafa þarf NRH í huga við greiningu sjúklinga með klínísk einkenni háþrýstings í portæð og/eða mynstur sem sjást í tölvusneiðmynd af lifur og minna á skorpulifur, en með eðlileg gildi transamínasa og án annarra einkenna skorpulifrar. Ef NRH greinist á að hætta meðferð með trastuzúmab emtansíni fyrir fullt og allt.

Trastuzúmab emtansín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með gildi transamínasa í sermi >2,5 × ULN eða heildargallrauða >1,5 × ULN fyrir upphaf meðferðar. Hætta á meðferð fyrir fullt og allt hjá sjúklingum með gildi transamínasa í sermi >3 × ULN ásamt heildargallrauða >2 × ULN. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Eituráhrif á taugakerfi
Tilkynnt hefur verið um útlægan taugakvilla, aðallega af stigi 1 og einkum í skyntaugum, í klínískum rannsóknum á trastuzúmab emtansíni. Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörpum með útlægan taugakvilla af stigi ≥3 við upphaf rannsóknar og sjúklingar með brjóstakrabbamein án meinvarpa með útlægan taugakvilla af stigi ≥2 við upphaf rannsóknar voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Gera á hlé á meðferð með trastuzúmab emtansíni hjá sjúklingum sem fá útlægan taugakvilla af stigi 3 eða 4 þar til einkenni ganga til baka eða batna í ≤stig 2. Fylgjast á samfellt með sjúklingum með tilliti til klínískra ummerkja og einkenna eituráhrifa á taugakerfi.

Vanstarfsemi vinstri slegils
Sjúklingar sem fá meðferð með trastuzúmab emtansíni eru í aukinni hættu á vanstarfsemi vinstri slegils. Útfallsbrot vinstri slegils (left ventricular ejection fraction, LVEF) <40% hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið trastuzúmab emtansín og því er hugsanleg hætta á blóðfylluhjartabilun (congestive heart failure, CHF) með einkennum (sjá kafla 4.8). Meðal almennra áhættuþátta fyrir hjartakvilla og áhættuþátta sem sést hafa í rannsóknum á viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini með trastuzúmabi eru hækkandi aldur (>50 ár), lág gildi LVEF við upphaf meðferðar (<55%), lág gildi LVEF fyrir eða eftir viðbótarmeðferð með paclitaxeli, fyrri eða samtímis meðferð með háþrýstingslyfjum, fyrri meðferð með antracýklíni og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI) (>25 kg/m^2).

Gera á stöðluð próf á hjartastarfsemi (hjartaómun eða MUGA-skönnun) fyrir upphaf meðferðar og einnig reglulega meðan á henni stendur (t.d. á þriggja mánaða fresti). Ef fram kemur vanstarfsemi vinstri slegils á að fresta skömmtum eða hætta meðferð eftir því sem þörf krefur (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar sem tóku þátt í klínískum rannsóknum voru með LVEF ≥50% við upphaf meðferðar. Sjúklingar með sögu um blóðfylluhjartabilun, alvarlega hjartsláttartruflun sem þarfnaðist meðferðar, sögu um hjartadrep eða hvikula hjartaöng innan 6 mánaða fyrir slembiröðun eða mæði í hvíld vegna langt gengins illkynja sjúkdóms voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum.

Í áhorfsrannsókn (BO39807) sáust tilvik þar sem LVEF féll um >10% frá upphafi meðferðar og/eða blóðfylluhjartabilun kom fram hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum og LVEF 40-49% við upphaf meðferðar, við raunaðstæður. Ekki á að taka ákvörðun um að gefa sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum og lágt LVEF trastuzúmab emtansín nema að undangengnu vandlegu mati á ávinningi og áhættu og fylgjast á vandlega með hjartastarfsemi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Eituráhrif á öndunarfæri
Tilkynnt hefur verið um tilvik millivefslungnasjúkdóms, þ.m.t. lungnabólgu, sem stundum hefur leitt til bráðs andnauðarheilkennis eða andláts, í klínískum rannsóknum á trastuzúmab emtansíni (sjá kafla 4.8). Meðal ummerkja og einkenna eru mæði, hósti, þreyta og íferð í lungu.

Ráðlagt er að hætta meðferð með trastuzúmab emtansíni fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem greinast með millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu, nema ef um er að ræða geislunarlungnabólgu við viðbótarmeðferð, en þá á að hætta gjöf trastuzúmab emtansíns fyrir fullt og allt ef sjúkdómurinn er ≥ 3. stigs eða 2. stigs og svarar ekki venjulegri meðferð (sjá kafla 4.2).

Hætta á lungnakvillum getur verið aukin hjá sjúklingum sem eru móðir í hvíld vegna fylgikvilla langt gengins illkynja sjúkdóms, annarra kvilla eða samhliða geislunarmeðferðar á lungu.

Innrennslistengd viðbrögð
Meðferð með trastuzúmab emtansíni hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum þar sem meðferð með trastuzúmabi hafði verið hætt fyrir fullt og allt vegna innrennslistengdra viðbragða og er ekki ráðlagt að meðhöndla slíka sjúklinga. Fylgjast á náið með sjúklingum með tilliti til innrennslistengdra viðbragða, einkum við fyrsta innrennsli.

Tilkynnt hefur verið um innrennslistengd viðbrögð (vegna losunar cýtókína), sem einkennast af einu eða fleirum eftirtalinna einkenna: hitaþot, kuldahrollur, hiti, mæði, lágþrýstingur, hvæsandi öndunarhljóð, berkjukrampi og hraðsláttur. Yfirleitt voru þessi einkenni ekki alvarleg (sjá kafla 4.8). Hjá flestum sjúklingum gengu þau yfir á nokkrum klukkustundum til einum degi eftir að innrennsli var hætt. Gera á hlé á meðferð hjá sjúklingum með alvarleg innrennslistengd viðbrögð þar til ummerki og einkenni ganga til baka. Mat á því hvort hefja skuli meðferð á ný skal byggja á klínísku mati á alvarleika viðbragðanna. Hætta verður meðferð fyrir fullt og allt ef fram koma lífshættuleg innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4.2).

Ofnæmisviðbrögð
Meðferð með trastuzúmab emtansíni hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum þar sem meðferð með trastuzúmabi hafði verið hætt fyrir fullt og allt vegna ofnæmis og er ekki ráðlagt að meðhöndla slíka sjúklinga með trastuzúmab emtansíni.

Fylgjast á náið með sjúklingum með tilliti til ofnæmis- eða bráðaofnæmisviðbragða, sem geta birst á svipaðan hátt og innrennslistengd viðbrögð. Alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð hafa sést í klínískum rannsóknum á trastuzúmab emtansíni. Lyf til að meðhöndla slík viðbrögð, ásamt búnaði til að bregðast við neyðartilvikum, eiga að vera tiltæk til tafarlausrar notkunar. Ef raunveruleg ofnæmisviðbrögð koma fram (þar sem alvarleiki viðbragðanna eykst við síðari innrennsli) verður að hætta meðferð með trastuzúmab emtansíni fyrir fullt og allt.

Viðbrögð á stungustað
Leki trastuzúmab emtansíns út fyrir æð við gjöf í bláæð getur valdið staðbundnum verk. Í undantekningatilvikum geta komið fram alvarlegar vefjaskemmdir og drep í húðþekju. Ef lyfið lekur út fyrir æð á að hætta innrennslinu tafarlaust og skoða sjúklinginn reglulega, þar sem drep getur komið fram innan daga eða vikna eftir innrennslið.

Natríum meðal hjálparefna
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

In vitro rannsóknir á efnaskiptum í örbólum (míkrósómum) úr mannalifur benda til þess að DM1, sem er hluti trastuzúmab emtansíns, sé einkum umbrotið af CYP3A4 og í minna mæli af CYP3A5. Forðast á samtímis notkun öflugra CYP3A4-hemla (t.d. ketókónazóls, itrakónazóls, klaritrómycíns, atazanavírs, indinavírs, nefazódons, nelfinavírs, ritonavírs, sakvínavírs, telitrómycíns og vorikónazóls) og trastuzúmab emtansíns, vegna hugsanlegrar aukningar á útsetningu fyrir DM1 og eituráhrifum þess. Íhuga á önnur lyf sem hafa lítil eða engin hamlandi áhrif á CYP3A4. Ef samtímis notkun öflugra CYP3A4-hemla er óhjákvæmileg á að íhuga að fresta meðferð með trastuzúmab emtansíni þar til hinir öflugu CYP3A4-hemlar eru horfnir úr blóðrásinni (u.þ.b. 3 helmingunartímar brotthvarfs hemlanna) ef hægt er. Ef öflugur CYP3A4-hemill er gefinn samtímis og ekki er hægt að fresta meðferð með trastuzúmab emtansíni á að fylgjast náið með sjúklingunum með tilliti til aukaverkana.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan þær fá trastuzúmab emtansín og í 7 mánuði eftir að þær fá síðasta skammt af trastuzúmab emtansíni. Karlkyns sjúklingar og kvenkyns makar þeirra verða einnig að nota örugga getnaðarvörn.

Meðganga

Engin gögn liggja fyrir um notkun trastuzúmab emtansíns á meðgöngu. Trastuzúmab, sem er hluti trastuzúmab emtansíns, getur skaðað fóstur eða valdið dauða þeirra ef það er gefið þunguðum konum. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um legvatnsbrest, sem stundum tengdist vanþroskun lungna sem leiddi til dauða, hjá þunguðum konum sem fengu trastuzúmab. Dýrarannsóknir á maytansíni, náskyldu efni úr sama efnaflokki maytansínóíða og DM1, benda til þess að búast megi við að DM1, sem er sá hluti trastuzúmab emtansíns sem hindrar örpíplur og er frumudrepandi, hafi vanskapandi áhrif og hugsanlega eituráhrif á fóstur (sjá kafla 5.3).

Ekki er ráðlagt að gefa þunguðum konum trastuzúmab emtansín og upplýsa ætti konur um hugsanlega fósturskaða af völdum lyfsins áður en þær verða þungaðar. Konur sem verða þungaðar verða að hafa samband við lækni sinn tafarlaust. Ef þunguð kona fær trastuzúmab emtansín er ráðlagt að þverfaglegt teymi fylgist náið með henni.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort trastuzúmab emtansín berst í brjóstamjólk. Þar sem mörg lyf berast í brjóstamjólk og vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana á brjóstabörn eiga konur að hætta að vera með börn á brjósti áður en meðferð með trastuzúmab emtansíni er hafin. Konur mega hefja brjóstagjöf að nýju 7 mánuðum eftir að meðferð lýkur.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á eituráhrifum trastuzúmab emtansíns á æxlun eða þroska.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Trastuzúmab emtansín hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Áhrif tilkynntra aukaverkana svo sem þreytu, höfuðverkjar, sundls og þokusjónar á hæfni til aksturs og notkunar véla eru ekki þekkt. Ráðleggja á sjúklingum sem finna fyrir innrennslistengdum viðbrögðum (hitaþot, kuldahrollur, hiti, mæði, lágþrýstingur, hvæsandi öndunarhljóð, berkjukrampi eða hraðsláttur) að aka ekki eða nota vélar fyrr en einkennin eru gengin til baka.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggi trastuzúmab emtansíns hefur verið metið hjá 2.611 sjúklingum með brjóstakrabbamein í klínískum rannsóknum. Eftirfarandi á við um þetta sjúklingaþýði:

- algengustu alvarlegu aukaverkanirnar (>0,5% sjúklinga) voru blæðing, hiti, blóðflagnafæð, mæði, kviðverkir, vöðva- og beinverkir og uppköst.
- algengustu aukaverkanir (≥25%) af trastuzúmab emtansíni voru ógleði, þreyta, vöðva- og beinverkir, blæðing, höfuðverkur, hækkuð gildi transamínasa, blóðflagnafæð og útlægur taugakvilli. Meirihluti tilkynntra aukaverkana var af alvarleikastigi 1 eða 2.
- algengustu aukaverkanir af stigi 3 eða 4 samkvæmt viðmiðum Bandarísku Krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria fyrir aukaverkanir (NCI-CTCAE)) af stigi ≥3 (>2%) voru blóðflagnafæð, hækkuð gildi transamínasa, blóðleysi, daufkyrningafæð, þreyta og lækkuð þéttni kalíums í blóði.

Tafla yfir aukaverkanir

- Aukaverkanir sem komu fram hjá 2.611 sjúklingum sem fengu trastuzúmab emtansín eru sýndar í töflu 3. Aukaverkanirnar eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum og tíðniflokkum. Tíðniflokkarnir eru mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks og líffæraflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar fyrst. Við tilkynningu aukaverkana var stuðst við NCI-CTCAE; við mat á eituráhrifum.

Tafla 3 Tafla yfir aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab emtansín í klínískum rannsóknum

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í þvagrás		
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð, Blóðleysi	Daufkyrningafæð, Hvítfrumnafæð	
Ónæmiskerfi		Lyfjaofnæmi	
Efnaskipti og næring		Blóðkalíumlækkun	
Geðræn vandamál	Svefnleysi		
Taugakerfi	Útlægur taugakvilli, höfuðverkur	Sundl, bragðtruflanir, skert minni	
Augu		Augnþurrkur, tárubólga, þokusjón, aukin táramyndun	
Hjarta		Vanstarfsemi vinstri slegils	
Æðar	Blæðing	Háþrýstingur	

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir, hósti, mæði		Lungnabólga (millivefslungna-sjúkdómur)
Meltingarfæri	Munnbólga, niðurgangur, uppköst, ógleði, hægðatregða, munnþurrkur, kviðverkir	Meltingartruflanir, blæðing úr tannholdi	
Lifur og gall	Hækkuð gildi transamínasa	Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði, hækkað gildi gallrauða í blóði	Eituráhrif á lifur, lifrarbilun, hnökróttur endurmyndandi vefjaauki (nodular regenerative hyperplasia), háþrýstingur í portæð
Húð og undirhúð		Útbrot, kláði, hárlos, naglakvilli, handa-fóta heilkenni, ofsakláði	
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðva- og beinverkir, liðverkir, vöðvaverkir		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta, hiti, þróttleysi	Útlimabjúgur, kuldahrollur	Utanæðablæðing á stungustað
Áverkar og eitranir		Innrennslistengd viðbrögð	Geislunar-lungnabólga

Tafla 3 sýnir sameinuð gögn fyrir heildarmeðferðartímabilið í rannsóknum á brjóstakrabbameini með meinvörpum (N= 1871; miðgildi fjölda meðferðarlotna með trastuzúmab emtansíni var 10) og í KATHERINE-rannsókninni (N=740; miðgildi fjölda meðferðarlotna var 14).

Lýsing valinna aukaverkana

Blóðflagnafæð
Tilkynnt var um blóðflagnafæð hjá 24,9% sjúklinga í klínískum rannsóknum á notkun trastuzúmab emtansíns við brjóstakrabbameini með meinvörpum og var það sú aukaverkun sem oftast leiddi til þess að hætta þurfti meðferð (2,6%). Tilkynnt var um blóðflagnafæð hjá 28,5% sjúklinga í klínískum rannsóknum á notkun trastuzúmab emtansíns við brjóstakrabbameini án meinvarpa og var það sú aukaverkun sem oftast var tilkynnt um af öllum stigum og stigum ≥ 3 og sú aukaverkun sem oftast leiddi til þess að meðferð var hætt (4,2%), hlé var gert á skömmtun eða skammtar minnkaðir. Hjá meirihluta sjúklinga var um 1. eða 2. stigs tilvik að ræða (≥50.000/mm^3) og var lággildi náð á degi 8 en gildi höfðu batnað aftur í stig 0 eða 1 (≥75.000/mm^3) þegar kom að næstu meðferðarlotu. Í klínískum rannsóknum var tíðni og alvarleiki blóðflagnafæðar meiri hjá sjúklingum af asískum uppruna. Tíðni 3. eða 4. stigs tilvika (<50.000/mm^3) hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem fengu meðferð með trastuzúmab emtansíni var 8,7%, óháð kynþætti, og 5,7% hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa. Upplýsingar um skammtabreytingar við blóðflagnafæð er að finna í köflum 4.2 og 4.4.

Blæðingar
Tilkynnt var um blæðingar hjá 34,8% sjúklinga í klínískum rannsóknum á notkun trastuzúmab emtansíns við brjóstakrabbameini með meinvörpum og alvarlegar blæðingar (≥3. stigs) hjá 2,2%. Tilkynnt var um blæðingar hjá 29% sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa og var tíðni alvarlegra blæðinga (≥3. stigs) 0,4%, þ.m.t. eitt 5. stigs tilvik. Í sumum þessara tilvika voru sjúklingar með blóðflagnafæð eða fengu samtímis segavarnarmeðferð eða blóðflöguhemjandi meðferð; í öðrum tilvikum voru engir aðrir þekktir áhættuþættir til staðar. Sést hafa tilvik blæðinga sem leiddu til dauða, bæði hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum og brjóstakrabbamein án meinvarpa.

Hækkuð gildi transamínasa (ASAT/ALAT)
Hækkuð gildi transamínasa í sermi (stig 1-4) hafa sést við meðferð með trastuzúmab emtansíni í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.4). Hækkanir á gildum transamínasa voru yfirleitt tímabundnar. Uppsöfnuð áhrif trastuzúmab emtansíns á transamínasa hafa sést, en gengu yfirleitt til baka þegar meðferð var hætt. Tilkynnt var um hækkuð gildi transamínasa hjá 24,2% sjúklinga í klínískum rannsóknum á brjóstakrabbameini með meinvörpum. Tilkynnt var um 3. eða 4. stigs hækkun á ASAT hjá 4,2% sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum og 3. eða 4. stigs hækkun á ALAT hjá 2,7% sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum og var það yfirleitt við einhverjar af fyrstu meðferðarlotunum (1-6). Tilkynnt var um hækkuð gildi transamínasa hjá 32,4% sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa. Tilkynnt var um 3. eða 4. stigs hækkun á gildum transamínasa hjá 1,5% sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa. Almennt tengdust aukaverkanir á lifur af stigi ≥3 ekki slæmri klínískri útkomu; síðari eftirfylgnigildi höfðu tilhneigingu til að batna að því marki að sjúklingar gætu haldið áfram þátttöku í rannsókninni og fá rannsóknarlyf í sömu eða minni skömmtum. Engin tengsl sáust milli útsetningar fyrir trastuzúmab emtansíni (AUC), hámarksþéttni trastuzúmab emtansíns í sermi (C_{max}), heildarútsetningar fyrir trastuzúmabi (AUC) eða C_{max} fyrir DM1 og hækkunar á gildum transamínasa. Upplýsingar um skammtabreytingar við hækkun á gildum transamínasa er að finna í köflum 4.2 og 4.4.

Vanstarfsemi vinstri slegils
Tilkynnt var um vanstarfsemi vinstri slegils hjá 2,2% sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum í klínískum rannsóknum á trastuzúmab emtansíni. Meirihluti tilvika var einkennalaus 1. eða 2. stigs minnkun á útfallsbroti vinstri slegils (LVEF). Tilkynnt var um 3. eða 4. stigs tilvik hjá 0,4% sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum. Í áhorfsrannsókn (BO39807) kom fram lækkun LVEF um >10% frá upphafi meðferðar og/eða blóðfylluhjartabilun hjá u.þ.b. 22% sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem hófu meðferð með trastuzúmab emtansíni og voru með LVEF 40-49% við upphaf meðferðar (7 af 32); flestir þessara sjúklinga voru með aðra áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma. Vanstarfsemi vinstri slegils kom fram hjá 3,0% sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa og var kvillinn 3. eða 4. stigs hjá 0,5% sjúklinga. Sjá skammtabreytingar vegna lækkunar LVEF í töflu 2 í kafla 4.2 og í kafla 4.4.

Útlægur taugakvilli
Tilkynnt var um útlægan taugakvilla, einkum 1. stigs og aðallega í skyntaugum, í klínískum rannsóknum á trastuzúmab emtansíni. Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum var heildartíðni útlægs taugakvilla 29,0% og tíðni tilvika af stigi ≥2 var 8,6%. Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa var heildartíðni 32,3% og tíðni tilvika af stigi ≥2 10,3%.

Innrennslistengd viðbrögð
Innrennslistengd viðbrögð einkennast af einu eða fleirum eftirtalinna einkenna: hitaþotum, kuldahrolli, hita, mæði, lágþrýstingi, hvæsandi öndunarhljóðum, berkjukrampa eða hraðslætti. Tilkynnt var um innrennslistengd viðbrögð hjá 4,0% sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum í klínískum rannsóknum á trastuzúmab emtansíni, og var tilkynnt um sex 3. stigs tilvik en ekkert 4. stigs tilvik. Tilkynnt var um innrennslistengd viðbrögð hjá 1,6% sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa og var ekki tilkynnt um nein 3. eða 4. stigs tilvik. Innrennslistengd viðbrögð gengu til baka á nokkrum klukkustundum eða sólarhring eftir að innrennsli var hætt. Engin tengsl sáust við skammtastærð í klínískum rannsóknum. Upplýsingar um skammtabreytingar við innrennslistengd viðbrögð er að finna í köflum 4.2 og 4.4.

Ofnæmisviðbrögð
Tilkynnt var um ofnæmi hjá 2,6% sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum í klínískum rannsóknum á trastuzúmab emtansíni og var tilkynnt um eitt 3. stigs tilvik og eitt 4. stigs tilvik. Tilkynnt var um ofnæmi hjá 2,7% sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa og voru þau 3. eða 4. stigs hjá 0,4% sjúklinga. Yfirleitt voru ofnæmisviðbrögð væg eða miðlungi alvarleg og gengu til baka þegar þau voru meðhöndluð. Upplýsingar um skammtabreytingar við ofnæmisviðbrögð er að finna í köflum 4.2 og 4.4.

Ónæmissvörun
Eins og við á um öll próteinlyf er hugsanlegt að ónæmissvar myndist við trastuzúmab emtansíni. Lyfjamótefni (anti-drug antibody, ADA) gegn trastuzúmab emtansíni voru mæld á mismunandi tímapunktum hjá alls 1.243 sjúklingum úr sjö klínískum rannsóknum. Eftir gjöf trastuzúmab emtansíns mældust mótefni gegn trastuzúmab emtansíni á einum eða fleiri tímapunktum hjá 5,1% sjúklinga (63/1.243). Í I. og II. stigs rannsóknum mældust mótefni gegn trastuzúmab emtansíni hjá 6,4% sjúklinga (24/376). Í EMILIA-rannsókninni (TDM4370g/BO21977) mældust mótefni gegn trastuzúmab emtansíni hjá 5,2% sjúklinga (24/466) og reyndust 13 þeirra einnig vera með hlutleysandi mótefni. Í KATHERINE-rannsókninni (BO27938) mældust mótefni gegn trastuzúmab emtansíni hjá 3,7% sjúklinga (15/401) og reyndust 5 þeirra einnig vera með hlutleysandi mótefni. Vegna lítillar tíðni mótefna gegn lyfinu er ekki hægt að draga ályktanir um áhrif mótefna gegn trastuzúmab emtansíni á lyfjahvörf, öryggi eða verkun trastuzúmab emtansíns.

Leki út fyrir æðar
Viðbrögð við leka trastuzúmab emtansíns út fyrir æð hafa sést í klínískum rannsóknum. Þessi viðbrögð voru yfirleitt væg eða miðlungi alvarleg og meðal þeirra voru hörundsroði, eymsli, húðerting, verkur eða þroti á innrennslisstað. Slík viðbrögð hafa sést með meiri tíðni innan 24 klukkustunda eftir innrennsli. Eftir markaðssetningu lyfsins hafa í undantekningatilvikum sést skemmdir eða drep í húðþekju eftir leka lyfsins út fyrir æð, innan daga eða vikna eftir innrennsli. Engin sértæk meðferð við leka trastuzúmab emtansíns út fyrir æð er þekkt sem stendur (sjá kafla 4.4).

<u>Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður</u>

Töflur 4 og 5 sýna óeðlileg rannsóknagildi hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab emtansín í klínísku rannsóknunum TDM4370g/BO21977/EMILIA og BO27938/KATHERINE.

Tafla 4 Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sem sést hafa hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab emtansín í TDM4370g/BO21977/EMILIA-rannsókninni

Mælibreyta	Trastuzúmab emtansín (N=490)		
	Öll stig (%)	Stig 3 (%)	Stig 4 (%)
Lifur			
Hækkað gildi gallrauða	21	< 1	0
Hækkað gildi ASAT	98	8	< 1
Hækkað gildi ALAT	82	5	< 1
Blóð			
Fækkun blóðflagna	85	14	3
Lækkað gildi blóðrauða	63	5	1
Fækkun daufkyrninga	41	4	< 1
Kalíum			
Minnkuð þéttni kalíums	35	3	< 1

Tafla 5 Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sem sést hafa hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab emtansín í BO27938/KATHERINE-rannsókninni

Mælibreyta	Trastuzúmab emtansín (N=740)		
	Öll stig (%)	Stig 3 (%)	Stig 4 (%)
Lifur			
Hækkað gildi gallrauða	11	0	0
Hækkað gildi ASAT	79	<1	0
Hækkað gildi ALAT	55	<1	0
Blóð			
Fækkun blóðflagna	51	4	2
Lækkað gildi blóðrauða	31	1	0
Fækkun daufkyrninga	24	1	0
Kalíum			
Minnkuð þéttni kalíums	26	2	<1

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Ekkert þekkt móteitur er til við ofskömmtun trastuzúmab emtansíns. Ef til ofskömmtunar kemur á að fylgjast vandlega með sjúklingnum með tilliti til ummerkja og einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi meðferð. Tilkynnt hefur verið um ofskömmtun við meðferð með trastuzúmab emtansíni, oftast í tengslum við blóðflagnafæð, og eitt dauðsfall hefur orðið. Í því tilviki fékk sjúklingurinn fyrir mistök 6 mg/kg af trastuzúmab emtansíni og lést u.þ.b. 3 vikum eftir ofskömmtunina; ekki var sýnt fram á orsakasamhengi við gjöf trastuzúmab emtansíns.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf og lyf til ónæmistemprunar, æxlishemjandi lyf, einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, HER2-blokkar, ATC-flokkur: L01FD03.

Verkunarháttur

Kadcyla, trastuzúmab emtansín, er samtengt lyfjaefni sem beinist gegn HER2-sameindinni og inniheldur mannaðlagaða and-HER2 IgG1 mótefnið trastuzúmab, tengt við örpípluhemilinn DM1 (maytansín afleiða) með stöðugu thíoeter-tengisameindinni MCC(4-[N-maleímíðómetýl] cýklóhexan-1-karboxýlat). Emtansín er heiti sem notað er um MCC-DM1 samsetninguna. Að meðaltali eru 3,5 DM1 sameindir tengdar við hverja trastuzúmab sameind.

Samtenging DM1 við trastuzúmab beinir frumudrepandi efninu sértækt að krabbameinsfrumum sem yfirtjá HER2 og eykur þannig flutning DM1 inn í illkynja frumur. Við bindingu við HER2 er trastuzúmab emtansín tekið upp í frumuna með viðtakamiðlaðri upptöku og síðar brotið niður í meltibólum (lysosomal degradation), sem leiðir til losunar frumudrepandi niðurbrotsefna sem innihalda DM1 (einkum lýsín-MCC-DM1).

Trastuzúmab emtansín hefur sama verkunarhátt og bæði trastuzúmab og DM1:

- Eins og trastuzúmab binst trastuzúmab emtansín við IV-svæði í utanfrumuhluta HER2-sameindarinnar, auk þess að bindast Fcγ-viðtökum og komplementsameindinni C1q. Að auki kemur trastuzúmab emtansín, eins og trastuzúmab, í veg fyrir losun utanfrumuhluta HER2-sameindarinnar, hamlar boðmiðlun eftir fosfatidýlinositól 3-kínasa (PI3-K) boðkerfinu og miðlar mótefnaháðu frumumiðluðu frumudrápi (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) í brjóstakrabbameinsfrumum úr mönnum sem yfirtjá HER2.

- DM1, frumudrepandi hluti trastuzúmab emtansíns, binst við túbúlín. Með því að hindra fjölliðun túbúlíns valda bæði DM1 og trastuzúmab emtansín því að frumur stöðvast í G2/M-fasa frumuhringsins, sem leiðir til stýrðs frumudauða (apoptotic cell death). Niðurstöður úr *in vitro* mælingum á frumudrepandi áhrifum sýna að DM1 er 20-200 sinnum öflugra en taxan-efni og vinca alkalóíðar.

- MCC tengisameindin er hönnuð til að lágmarka almenna losun og auka markstýrða losun DM1, eins og staðfest er með greiningu mjög lítils magns af fríu DM1 í plasma.

Klínísk verkun

Brjóstakrabbamein án meinvarpa

BO27938 (KATHERINE)
BO27938-rannsóknin (KATHERINE) var slembiröðuð, fjölsetra, opin rannsókn sem gerð var hjá 1.486 sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa og með leifar af ífarandi æxli (sjúklingar sem ekki höfðu náð algerri meinafræðilegri svörun (pCR)) í brjósti og/eða holhandareitlum eftir að hafa lokið altækri meðferð fyrir skurðaðgerð með krabbameinslyfjum og lyfjum sem beindust að HER2. Sjúklingar máttu hafa fengið fleiri en eina meðferð sem beindist að HER2. Sjúklingar fengu geislameðferð og/eða hormónameðferð samhliða rannsóknarmeðferðinni, samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum. Vefjasýni úr brjóstaæxlum þurftu að sýna ofurtjáningu HER2, sem var skilgreind sem 3+ IHC eða ISH mögnunarhlutfall ≥2.0, samkvæmt aðalrannsóknarstofu (central laboratory). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) til að fá trastuzúmab eða trastuzúmab emtansín. Slembiröðun var lagskipt eftir klínísku stigi við fyrstu greiningu (skurðtækt eða óskurðtækt), hormónaviðtakastöðu, meðferð sem beindist að HER2 fyrir skurðaðgerð (trastuzúmab, trastuzúmab ásamt viðbótarmeðferð sem beindist að HER2) og meinafræðilegri stöðu eitla, sem metin var eftir meðferð fyrir skurðaðgerð.

Trastuzúmab emtansín var gefið í bláæð í skömmtum sem námu 3,6 mg/kg á degi 1 í 21 dags meðferðarlotu. Trastuzúmab var gefið í bláæð í skömmtum sem námu 6 mg/kg á degi 1 í 21 dags meðferðarlotu. Sjúklingar fengu meðferð með trastuzúmab emtansíni eða trastuzúmabi í alls 14 meðferðarlotur, nema sjúkdómurinn tæki sig upp á ný, samþykki væri dregið til baka eða óásættanleg eituráhrif kæmu fram, hvað af þessu sem gerðist fyrst. Sjúklingar sem hættu meðferð með trastuzúmab emtansíni gátu lokið áætlaðri lengd rannsóknarmeðferðar sem nam allt að 14 lotum af meðferð sem beindist að HER2, með trastuzúmabi, samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknisins ef það var talið viðeigandi með tilliti til eituráhrifa.

Aðalmælibreyta fyrir verkun í rannsókninni var lifun án ífarandi sjúkdóms (invasive disease-free survival). Lifun án ífarandi sjúkdóms var skilgreind sem tími frá slembiröðun fram að fyrsta tilviki endurkomu ífarandi brjóstakrabbameins í sama brjósti, endurkomu staðbundins eða svæðisbundins brjóstakrabbameins í sama brjósti, endurkomu sjúkdóms á öðrum stað, endurkomu ífarandi brjóstakrabbameins í hinu brjóstinu eða dauðsfalli af hvaða orsök sem var. Viðbótarmælibreytur voru m.a. lifun án ífarandi sjúkdóms að meðtöldu öðru frumkomnu krabbameini annars staðar en í brjósti, lifun án sjúkdóms (disease-free survival, DFS), heildarlifun og tímabil án endurkomu sjúkdóms á öðrum stað.

Lýðfræðilegir eiginleikar sjúklingaþýðisins og einkenni æxla við upphaf rannsóknarinnar voru með svipuðum hætti í báðum meðferðarhópum. Miðgildi aldurs var u.þ.b. 49 ára (á bilinu 23-80 ára), 72,8% voru af hvítum kynstofni, 8,7% voru af asískum kynstofni og 2,7% voru af dökkum kynstofni eða amerískir af afrískum uppruna. Allir sjúklingar nema 5 voru konur; 3 karlar voru teknir inn í hópinn sem fékk trastuzúmab og 2 í hópinn sem fékk trastuzúmab emtansín. 22,5% sjúklinga voru teknir inn í rannsóknina í Norður-Ameríku, 54,2% í Evrópu og 23,3% annars staðar. Meðal æxliseinkenna sem höfðu forspárgildi voru hormónaviðtakastaða (jákvæðir: 72,3%; neikvæðir: 27,7%), klínísk stigun við fyrstu greiningu (óskurðtækt: 25,3%; skurðtækt: 74,8%) og meinafræðileg staða eitla eftir meðferð fyrir skurðaðgerð (sjúkdómur í eitlum: 46,4%; ekki sjúkdómur í eitlum eða ekki metið: 53,6%) og var þetta með svipuðum hætti í báðum meðferðarhópum.

Meirihluti sjúklinga (76,9%) hafði fengið undirbúningsmeðferð (neoadjuvant) með krabbameinslyfjum sem innihélt antrasýklín. 19,5% sjúklinga fengu meðferð með öðru lyfi sem beindist að HER2, auk trastuzúmabs, sem hluta undirbúningsmeðferðar. 93,8% þessara sjúklinga fengu pertuzúmab. Allir sjúklingarnir höfðu fengið taxanlyf sem hluta formeðferðar við krabbameini.

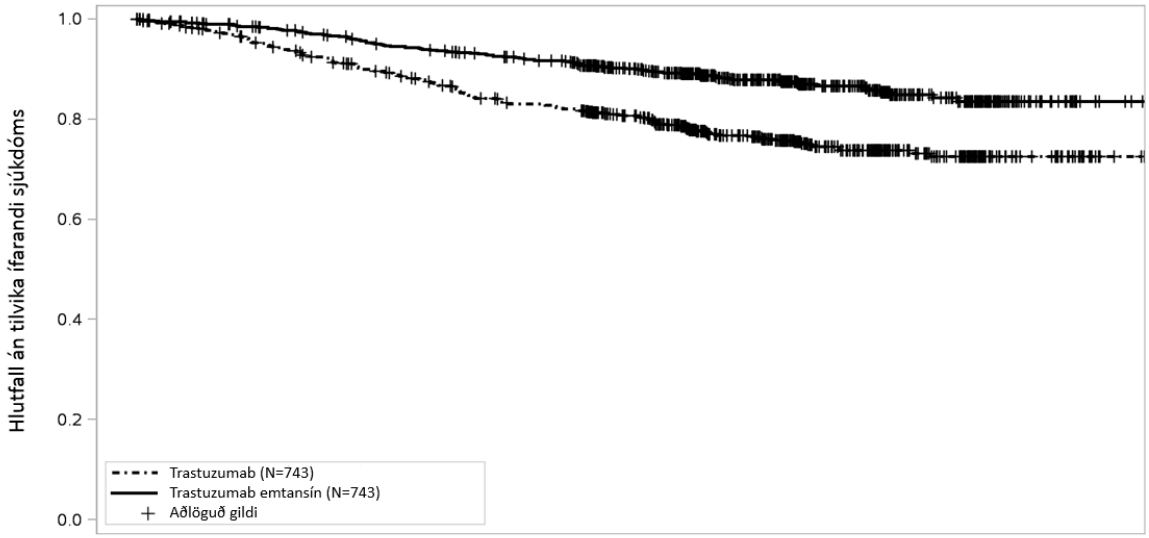
Tölfræðilega marktækur ávinningur varðandi lifun án ífarandi sjúkdóms, sem skipti máli klínískt, sást hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab emtansín, borið saman við sjúklinga sem fengu trastuzúmab (áhættuhlutfall = 0,50, 95% öryggismörk [0,39; 0,64], p <0,0001). Áætlað var að hlutfall sjúklinga án ífarandi sjúkdóms á 3 árum væri 88,3% í hópnum sem fékk trastuzúmab emtansín en 77,0% í hópnum sem fékk trastuzúmab. Sjá töflu 6 og mynd 1.

Tafla 6 Samantekt niðurstaðna varðandi verkun í BO27938-rannsókninni (KATHERINE)

	Trastuzúmab N = 743	Trastuzúmab emtansín N = 743
Aðalmælibreyta		
Lifun án ífarandi sjúkdóms		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	165 (22,2%)	91 (12,2%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,50 [0,39; 0,64]	
p-gildi (Log-Rank próf, ólagskipt)	<0,0001	
Tíðni 3 ára án tilvika[2],% [95% öryggismörk]	77,02 [73,78; 80,26]	88,27 [85,81; 90,72]
Viðbótarmælibreytur[1]		
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	56 (7,5%)	42 (5,7%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,70 [0,47; 1,05]	
p-gildi (Log-Rank próf, ólagskipt)	<0,0848	
Tíðni 5 ára lifunar[2],% [95% öryggismörk]	86,8 [80,95; 92,63]	92,1 [89,44; 94,74]
Lifun án ífarandi sjúkdóms, að meðtöldu öðru frumkomnu krabbameini utan brjóstvefs[3]		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	167 (22,5%)	95 (12,8%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,51 [0,40; 0,66]	
p-gildi (Log-Rank próf, ólagskipt)	<0,0001	
Tíðni 3 ára án tilvika[2],% [95% öryggismörk]	76,9 [73,65; 80,14]	87,7 [85,18; 90,18]
Lifun án sjúkdóms[3]		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	167 (22,5%)	98 (13,2%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,53 [0,41; 0,68]	
p-gildi (Log-Rank próf, ólagskipt)	<0,0001	
Tíðni 3 ára án tilvika[2],% [95% öryggismörk]	76,9 [73,65; 80,14]	87,41 [84,88; 89,93]
Tímabil án endurkomu sjúkdóms á öðrum stað[3]		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	121 (16,3%)	78 (10,5%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,60 [0,45; 0,79]	
p-gildi (Log-Rank próf, ólagskipt)	0,0003	
Tíðni 3 ára án tilvika[2],% [95% öryggismörk]	83,0 [80,10; 85,92]	89,7 [87,37; 92,01]

Gögn úr fyrstu áfangagreiningu 25. júlí 2018
1. Stigveldisprófum var beitt fyrir lifun án ífarandi sjúkdóms og heildarlifun
2. Tíðni 3 ára án tilvika og tíðni 5 ára lifunar var leidd út frá Kaplan-Meier mati
3. Þessar viðbótarmælibreytur voru ekki leiðréttar með tilliti til margfeldisáhrifa (multiplicity)

Mynd 1 Kaplan-Meier graf yfir lifun án ífarandi sjúkdóms í KATHERINE-rannsókninni



Trastuzumab emtansín											
Sjúklingar í hættu	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4
Sjúklingar með tilvik	0	7	23	43	56	68	79	84	89	91	91
Sjúklingar með aðlöguð gildi	0	29	39	42	54	114	255	404	513	608	648
Trastuzumab											
Sjúklingar í hættu	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4
Sjúklingar með tilvik	0	22	55	85	116	131	152	161	164	165	165
Sjúklingar með aðlöguð gildi	0	45	53	64	72	111	249	362	460	540	574
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60

Tími (mánuðir)

Í KATHERINE-rannsókninni sást samfelldur ávinningur af meðferð með trastuzúmab emtansíni fyrir lifun án ífarandi sjúkdóms í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum sem metnir voru, sem styður heildarniðurstöðuna.

Brjóstakrabbamein með meinvörpum

TDM4370g/BO21977 (EMILIA)
Slembiröðuð, fjölsetra, fjölþjóðleg, opin III. stigs klínísk rannsókn var gerð hjá sjúklingum með HER2 jákvætt, óskurðtækt, langt gengið staðbundið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum sem áður höfðu fengið meðferð sem innihélt taxanlyf og trastuzúmab, þ.m.t. sjúklingar sem höfðu fengið meðferð sem innihélt trastuzúmab og taxanlyf sem viðbótarmeðferð og höfðu fengið bakslag meðan á viðbótarmeðferð stóð eða innan sex mánaða eftir að henni lauk. Aðeins sjúklingar með ECOG almennt ástand af gráðu 0 eða 1 voru gjaldgengir. Áður en sjúklingar voru teknir inn í rannsóknina þurfti að taka vefjasýni úr brjóstakrabbameinsæxlum til að staðfesta að þau væru HER2-jákvæð æxli og stiguð sem 3 + með mótefnalitun (immunohistochemistry, IHC) eða genamögnun (in situ hybridization, ISH). Lýðfræðileg einkenni sjúklinga og æxliseinkenni voru svipuð í báðum meðferðarhópum. Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð við meinvöpum í heila voru gjaldgengir í rannsóknina ef þeir þurftu ekki meðferð til að halda einkennum í skefjum. Meðal sjúklinga sem slembiraðað var í hópinn sem fékk trastuzúmab emtansín var miðgildisaldur 53 ár, flestir sjúklingar voru kvenkyns (99,8%), meirihlutinn var af hvítum kynþætti (Caucasian) (72%) og 57% voru með æxli sem voru jákvæð fyrir estrógen-viðtökum og/eða prógesteron-viðtökum. Í rannsókninni var borið saman öryggi og verkun trastuzúmab emtansíns við lapatinib ásamt capecitabíni. Alls var 991 sjúklingi slembiraðað til að fá annaðhvort trastuzúmab emtansín eða lapatinib ásamt capecitabíni sem hér segir:

- Trastuzúmab emtansín hópur: trastuzúmab emtansín 3,6 mg/kg í æð á 30-90 mínútum á degi 1 í 21-dags meðferðarlotu

- Samanburðarhópur (lapatinib ásamt capecitabíni): 1.250 mg/dag af lapatinib til inntöku einu sinni á dag í 21-dags meðferðarlotu ásamt 1.000 mg/m^2 af capecitabíni til inntöku tvisvar á dag á dögum 1-14 í 21-dags meðferðarlotu

Aðalendapunktar (co-primary) rannsóknarinnar varðandi verkun voru lifun án versnunar sjúkdóms, metin af óháðri matsnefnd, og tíðni heildarlifunar (sjá töflu 7 og myndir 2 og 3).

Í rannsókninni var einnig metinn tími fram að versnun einkenna, sem skilgreind var sem lækkun um 5 stig í stigun samkvæmt Trials Outcome Index-Breast (TOI-B) undirkvarða Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life (FACT-B QoL) spurningalistans. Breyting um 5 stig á TOI-B undirkvarðanum er talin klínískt marktæk. Kadcyla seinkaði tímanum uns sjúklingar tilkynntu um versnun sjúkdóms um 7,1 mánuð samanborið við 4,6 mánuði í viðmiðunarhópnum (áhættuhlutfall 0,796 (0,667, 0,951); p-gildi 0,0121. Þessar upplýsingar eru úr opinni rannsókn og ekki hægt að draga ákveðnar ályktanir af þeim.

Tafla 7 Samantekt niðurstaðna varðandi verkun úr TDM4370g/BO21977-rannsókninni (EMILIA)

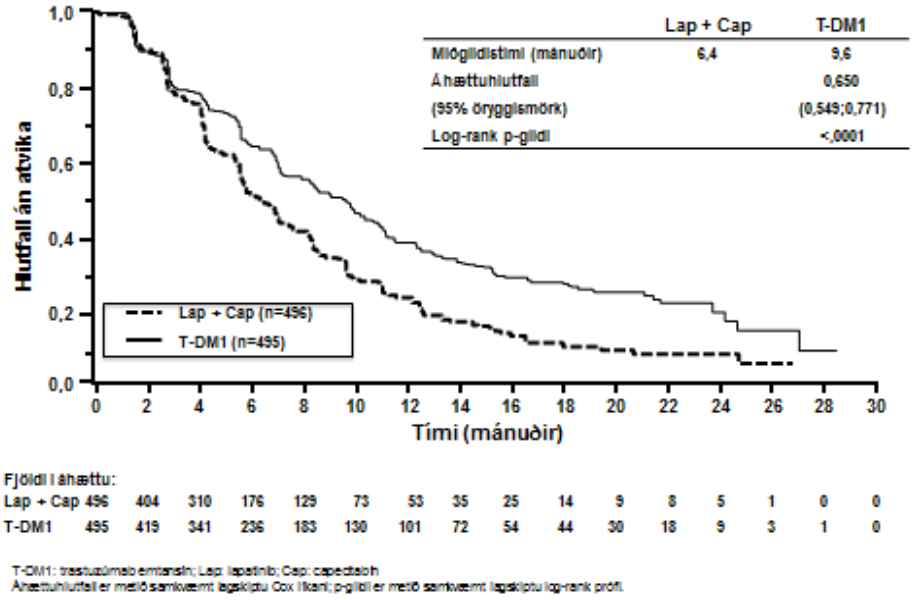
	Lapatinib + Capecitabín n = 496	**Trastuzúmab emtansín n = 495**
Aðalmælibreyta		
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar		
Fjöldi (%) sjúklinga með versnun	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Miðgildislengd lifunar (mánuðir)	6,4	9,6
Áhættuhlutfall (lagskipt*)	0,650	
95% öryggismörk fyrir áhættuhlutfall	(0,549; 0,771)	
p-gildi (Log-rank próf, lagskipt*)	< 0,0001	
Heildarlifun**		
Fjöldi (%) sjúklinga sem létust	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Miðgildislengd lifunar (mánuðir)	25,1	30,9
Áhættuhlutfall (lagskipt*)	0,682	
95% öryggismörk fyrir áhættuhlutfall	(0,548; 0,849)	
p- gildi (Log-rank próf *)	0,0006	
Helstu viðbótarmælibreytur		
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda		
Fjöldi (%) sjúklinga með versnun	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Miðgildislengd lifunar (mánuðir)	5,8	9,4
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,658 (0,560; 0,774)	
p- gildi (Log-rank próf *)	<0,0001	
Hlutlægt svörunarhlutfall		
Sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm	389	397
Fjöldi sjúklinga með hlutlæga svörun (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Mismunur (95% öryggismörk)	12,7% (6,0; 19,4)	
p- gildi (Mantel-Haenszel kí-kvaðrat próf*)	0,0002	
Lengd hlutlægrar svörunar (mánuðir)		
Fjöldi sjúklinga með hlutlæga svörun	120	173
Miðgildi (95% öryggismörk)	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

* Lagskipt eftir: heimshluta (Bandaríkin, Vestur-Evrópa, annað), fjölda fyrri meðferðaráætlana með krabbameinslyfjum við langt gengnum staðbundnum sjúkdómi eða sjúkdómi með meinvörpum (0-1 eða >1) og sjúkdóm í innri líffærum (visceral disease) eða ekki.

** Gerð var áfangagreining á heildarlifun þegar 331 dauðsföll höfðu orðið. Þar sem verkunarmörkum hafði verið náð við þessa greiningu er litið á hana sem endanlega greiningu.

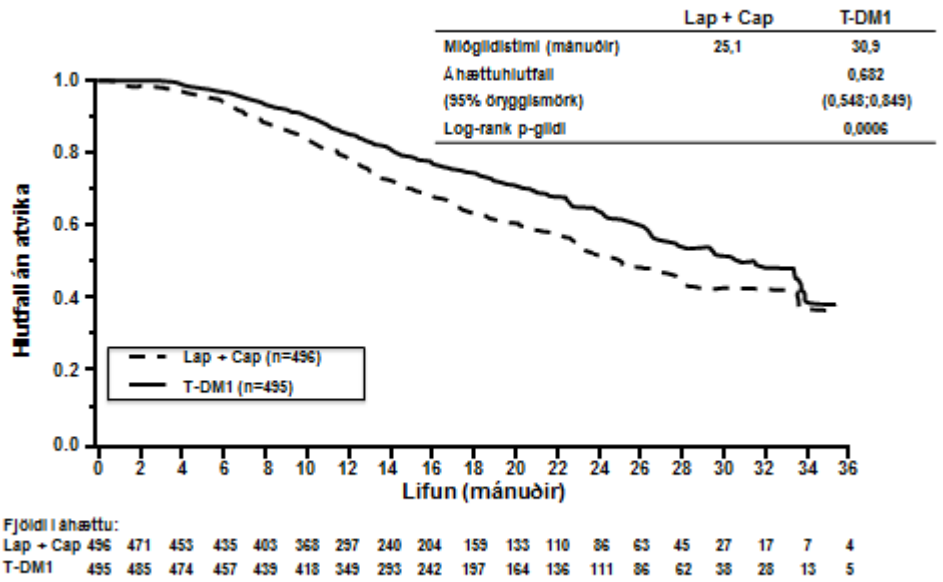
Ávinningur af meðferð sást hjá undirhópi sjúklinga sem hafði fengið endurkomu sjúkdóms innan sex mánaða eftir að viðbótarmeðferð lauk og hafði ekki áður fengið almenna meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum (n=118); áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar sjúkdóms var 0,51 (95% öryggismörk: 0,30; 0,85) og fyrir heildarlifun 0,61 (95% öryggismörk: 0,32; 1,16). Miðgildislengd lifunar án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk trastuzúmab emtansín var 10,8 mánuðir, en var 5,7 mánuðir hjá hópnum sem fékk lapatinib ásamt capecitabíni; miðgildislengd heildarlifunar náðist ekki hjá hópnum sem fékk trastuzúmab emtansín, en var 27,9 mánuðir hjá hópnum sem fékk lapatinib ásamt capecitabíni.

Mynd 2 Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms, að mati óháðrar matsnefndar



T-DM1: trastuzúmab emtansín; Lap: lapatinib; Cap: capecitabín
Áhættuhlutfall er metið samkvæmt lagskiptu Cox líkani; p-gildi er metið samkvæmt lagskiptu log-rank prófi.

Mynd 3 Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun



T-DM1: trastuzúmab emtansín; Lap: lapatinib; Cap: capecitabín
Áhættuhlutfall er metið samkvæmt lagskiptu Cox líkani; p-gildi er metið samkvæmt lagskiptu log-rank prófi.

Í TDM4370g/BO21977-rannsókninni var mótsagnalaus ávinningur af meðferð með trastuzúmab emtansíni hjá meirihluta þeirra fyrirfram skilgreindu undirhópa sem voru metnir, sem styður áreiðanleika heildarniðurstöðunnar. Hjá undirhópi sjúklinga með æxli sem voru neikvæð fyrir hormónaviðtökum (n=426) var áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar sjúkdóms 0,56 (95% öryggismörk: 0,44; 0,72) og fyrir heildarlifun 0,75 (95% öryggismörk: 0,54; 1,03). Hjá undirhópi sjúklinga með æxli sem voru jákvæð fyrir hormónaviðtökum (n=545) var áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar sjúkdóms 0,72 (95% öryggismörk: 0,58; 0,91) og fyrir heildarlifun 0,62 (95% öryggismörk: 0,46; 0,85).

Hjá undirhópi sjúklinga með ómælanlegan sjúkdóm (n=205) var áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar sjúkdóms, samkvæmt mati óháðrar matsnefndar, 0,91 (95% öryggismörk: 0,59; 1,42) og fyrir heildarlifun 0,96 (95% öryggismörk: 0,54; 1,68). Hjá sjúklingum ≥65 ára (n= 138 báðir meðferðarhóparnir) var áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar sjúkdóms 1,06 (95% öryggismörk: 0.68, 1,66) og fyrir heildarlifun 1,05 (95% öryggismörk: 0,58, 1,91). Hjá sjúklingum á aldrinum 65 til 74 ára (n=113) var áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar sjúkdóms, samkvæmt mati óháðrar matsnefndar, 0,88 (95% öryggismörk: 0,53; 1,45) og fyrir heildarlifun 0,74 (95% öryggismörk: 0,37; 1,47). Hjá sjúklingum 75 ára og eldri var áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar sjúkdóms, samkvæmt mati óháðrar matsnefndar, 3,51 (95% öryggismörk: 1,22; 10,13) og fyrir heildarlifun 3,45 (95% öryggismörk: 0,94; 12,65). Ekki sást ávinningur af meðferð fyrir lifun án versnunar sjúkdóms eða heildarlifun hjá undirhópi sjúklinga 75 ára og eldri, en hópurinn var of lítill (n=25) til að draga afdráttarlausar ályktanir.

Í lýsandi eftirfylgnigreiningu á heildarlifun var áhættuhlutfallið 0,75 (95% öryggismörk 0,64; 0,88). Miðgildi lengdar heildarlifunar var 29,9 mánuðir í hópnum sem fékk trastuzúmab emtansín, en 25,9 mánuðir í hópnum sem fékk lapatinib ásamt capecitabíni. Þegar lýsandi eftirfylgnigreiningin á heildarlifun var gerð höfðu alls 27,4% sjúklinganna skipt úr hópnum sem fékk lapatinib ásamt capecitabíni yfir í hópinn sem fékk trastuzúmab emtansín. Í næmisgreiningu sem gerð var á sjúklingum þegar þeir skiptu um hóp var áhættuhlutfallið 0,69 (95% öryggismörk 0,59; 0,82). Niðurstöður þessarar lýsandi eftirfylgnigreiningar á heildarlifun voru í samræmi við staðfestingargreiningu á heildarlifun.

TDM4450g
Í slembiraðaðri, fjölsetra, opinni II. stigs klínískri rannsókn voru metin áhrif af annars vegar trastuzúmab emtansíni og hins vegar trastuzúmabi ásamt docetaxeli hjá sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum. Sjúklingum var slembiraðað í hópa sem fengu annars vegar 3,6 mg/kg af trastuzúmab emtansíni í æð á 3 vikna fresti (n = 67) og hins vegar 8 mg/kg hleðsluskammt af trastuzúmabi í æð, sem fylgt var eftir með 6 mg/kg skömmtum í æð á 3 vikna fresti, ásamt 75-100 mg/m^2 af docetaxeli í æð á 3 vikna fresti (n = 70).

Aðalmælibreytan var lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakenda. Miðgildislengd lifunar án versnunar sjúkdóms var 9,2 mánuðir hjá hópnum sem fékk trastuzúmab ásamt docetaxeli og 14,2 mánuðir hjá hópnum sem fékk trastuzúmab emtansín (áhættuhlutfall 0,59; p = 0,035) og var miðgildislengd eftirfylgni u.þ.b. 14 mánuðir hjá báðum hópum. Tíðni hlutlægrar svörunar var 58,0% hjá hópnum sem fékk trastuzúmab ásamt docetaxeli og 64,2% hjá hópnum sem fékk trastuzúmab emtansín. Miðgildislengd svörunar náðist ekki hjá hópnum sem fékk trastuzúmab emtansín, en var 9,5 mánuðir hjá samanburðarhópnum.

TDM4374g
Í opinni II. stigs klínískri rannsókn, þar sem allir fengu sömu meðferð, voru áhrif trastuzúmab emtansíns metin hjá sjúklingum með HER2-jákvætt, ólæknandi langt gengið staðbundið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum. Allir sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með meðferðarúrræðum sem beinast að HER2 (trastuzúmab og lapatinib) ásamt krabbameinslyfjum (anthracýklín, taxan og capecitabín) sem formeðferð eða viðbótarmeðferð við langt gengnum staðbundnum sjúkdómi eða sjúkdómi með meinvörpum. Miðgildisfjöldi krabbameinslyfja sem sjúklingar höfðu fengið í einhverju samhengi var 8,5 (á bilinu 5-19) og miðgildisfjöldi krabbameinslyfja sem sjúklingar höfðu fengið við sjúkdómi með meinvörpum var 7,0 (á bilinu 3-17), þ.m.t. öll lyf sem ætluð voru til meðferðar við brjóstakrabbameini.

Sjúklingar (n = 110) fengu 3,6 mg/kg af trastuzúmab emtansíni í æð á 3 vikna fresti þar til sjúkdómur versnaði eða eituráhrif urðu óásættanleg.

Helsta greining á verkun var tíðni hlutlægrar svörunar, sem byggð var á óháðri myndgreiningu, og lengd hlutlægrar svörunar. Tíðni hlutlægrar svörunar var 32,7% (95% öryggismörk: 24,1; 42,1), n = 36 sem svöruðu meðferð, bæði að mati óháðrar matsnefndar og rannsakenda. Miðgildislengd svörunar að mati óháðrar matsnefndar náðist ekki (95% öryggismörk: frá 4,6 mánuðum upp í að vera ekki metanlegt).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á trastuzúmab emtansíns hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti ekki til þess að munur væri á útsetningu fyrir trastuzúmab emtansíns eftir hvers konar sjúkdóm væri verið að meðhöndla (viðbótarmeðferð eða meðferð við sjúkdómi með meinvörpum).

Frásog
Trastuzúmab emtansín er gefið í æð. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öðrum íkomuleiðum.

Dreifing
Hjá sjúklingum í TDM4370g/BO21977-rannsókninni og BO29738-rannsókninni, sem fengu 3,6 mg/kg af trastuzúmab emtansíni í æð á 3 vikna fresti, var hámarksþéttni trastuzúmab emtansíns í sermi (C_{max}) í meðferðarlotu 1 að meðaltali 83,4 (± 16,5) µg/ml og 72,6 (± 24,3) µg/ml, í þeirri röð. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum eftir gjöf lyfsins í æð var dreifingarrúmmál miðhólfs (central volume of distribution) fyrir trastuzúmab emtansín 3,13 l, sem var nálægt því að vera jafnt rúmmáli plasma.

Umbrot (trastuzúmab entansín og DM1)
Búist er við að trastuzúmab emtansín sé aftengt og brotið niður af próteinkljúfandi ensímum í meltibólum (lysosomes) innan frumu.

In vitro rannsóknir á umbroti í örbólum (míkrósómum) úr mannalifur benda til þess að DM1, smásameind sem er hluti trastuzúmab emtansíns, sé einkum umbrotið af CYP3A4 og í minna mæli af CYP3A5. DM1 hafði ekki hamlandi áhrif á helstu CYP450 ensím *in vitro*. Umbrotsefni trastuzúmab emtansíns, MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 og DM1 fundust í litlu magni í plasma manna. DM1 var hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp) *in vitro*.

Brotthvarf
Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var úthreinsun trastuzúmab emtansíns eftir gjöf lyfsins í æð hjá sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum 0,68 l/dag og helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) var u.þ.b. 4 dagar. Engin uppsöfnun trastuzúmab emtansíns sást eftir endurtekna skammta með innrennsli í æð á 3 vikna fresti.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum voru líkamsþyngd, albúmín, summa lengstu þvermála markæxla samkvæmt svörunarmatsviðmiðum fastra æxla (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST), laus utanfrumuhluti HER2, þéttni trastuzúmabs við upphaf meðferðar og gildi aspartat amínótransferasa (ASAT) tölfræðilega marktækar skýribreytur (covariates) fyrir lyfjahvarfabreytur trastuzúmab emtansíns. Áhrif þessara skýribreyta á útsetningu fyrir trastuzúmab emtansíni voru hins vegar af þeirri stærðargráðu að ólíklegt er að þær hafi klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir trastuzúmab emtansíni. Að auki hefur könnunargreining sýnt að áhrif skýribreyta (þ.e. nýrnastarfsemi, kynþáttar og aldurs) á heildarlyfjahvörf trastuzúmabs og DM1 voru takmörkuð og skiptu ekki máli klínískt. Í forklínískum rannsóknum voru umbrotsefni trastuzúmab emtansíns, þ.m.t. DM1, Lys-MCC-DM1 og MCC-DM1 einkum skilin út í galli, en aðeins að litlu leyti í þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband
Þegar trastuzúmab emtansín var gefið í æð á 3 vikna fresti voru lyfjahvörf þess línuleg á skammtabilinu 2,4 til 4,8 mg/kg; úthreinsun var hraðari hjá sjúklingum sem fengu skammta sem voru 1,2 mg/kg eða minni.

Aldraðir
Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að aldur hafði ekki áhrif á lyfjahvörf fyrir trastuzúmab emtansín. Enginn marktækur munur á lyfjahvörfum kom fram á trastuzúmab emtansín meðal sjúklinga < 65 ára (n = 577), sjúklinga milli 65-75 ára (n = 78) og sjúklinga > 75 ára (n = 16).

Skert nýrnastarfsemi
Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að úthreinsun kreatíníns hefur ekki áhrif á lyfjahvörf trastuzúmab emtansíns. Lyfjahvörf trastuzúmab emtansíns hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns (CLcr) 60 til 89 ml/mín. n = 254) eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CLcr 30 til 59 ml/mín. n = 53) voru svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (CLcr ≥90 ml/mín. n = 361). Gögn um lyfjahvörf hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CLcr 15 til 29 ml/mín.) eru takmörkuð (n = 1) og því er ekki hægt að ráðleggja skammta.

Skert lifrarstarfsemi
DM1 og niðurbrotsefni sem innihalda DM1 eru aðallega hreinsuð út um lifrina. Lyfjahvörf trastuzúmab emtansíns og niðurbrotsefna sem innihalda DM1 voru metin eftir gjöf 3,6 mg/kg skammts af trastuzúmab emtansíni hjá sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum sem voru með eðlilega lifrarstarfsemi (n=10), vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A; n=10) eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B; n=8).

- Plasmaþéttni DM1 og niðurbrotsefna sem innihalda DM1 (Lys-MCC-DM1 og MCC-DM1) var lítil og var sambærileg hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi og sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

- Útsetning (AUC) fyrir trastuzúmab emtansíni í fyrstu meðferðarlotu hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi var u.þ.b. 38% minni en hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi og hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi var hún u.þ.b. 67% minni en hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Útsetning (AUC) fyrir trastuzúmab emtansíni í þriðju meðferðarlotu eftir endurtekna skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi var á sama bili og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á lyfjahvörfum eða þýðisgögnum um lyfjahvörf safnað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar
Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að kynþáttur virtist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf trastuzúmab emtansíns. Þar sem flestir sjúklingar í klínískum rannsóknum á trastuzúmab emtansíni voru kvenkyns voru áhrif kynferðis á lyfjahvörf trastuzúmab emtansíns ekki metin með formlegum hætti.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eituráhrif og/eða lyfjafræðileg áhrif hjá dýrum

Gjöf trastuzúmab emtansíns þoldist vel hjá rottum í skömmtum allt að 20 mg/kg og hjá öpum í skömmtum allt að 10 mg/kg, sem svarar til 2.040 µg DM1/m^2 hjá báðum tegundum, en það er u.þ.b. jafnmikið og klínískir skammtar af trastuzúmab emtansíni hjá sjúklingum. Í rannsóknum á eituráhrifum samkvæmt góðum klínískum háttum (GLP), sáust skammtaháð eituráhrif hjá báðum dýrategundum sem voru afturkræf að hluta til eða öllu leyti, að undanskildum óafturkræfum eituráhrifum á útlæga taugunga (irreversible peripheral axonal toxicity) (sáust aðeins hjá öpum við ≥10 mg/kg) og eituráhrifum á æxlunarfæri (sáust aðeins hjá rottum við 60 mg/kg). Helstu eituráhrif voru á lifur (hækkuð gildi lifrarensíma) við ≥20 mg/kg hjá rottum og við ≥10 mg/kg hjá öpum, á beinmerg (fækkun blóðflagna og hvítra blóðkorna) og blóð við ≥20 mg/kg hjá rottum og við ≥10 mg/kg hjá öpum og á eitla við ≥20 mg/kg hjá rottum og við ≥3 mg/kg hjá öpum.

Stökkbreytandi áhrif

DM1 hafði litningabrenglandi (aneugenic) eða litningasundrandi (clastogenic) áhrif í *in vivo* örkjarnaprófi á áhrifum stakra skammta í beinmerg hjá rottum við útsetningu sem var sambærileg meðalgildi hámarksþéttni DM1 sem mæld var hjá mönnum sem fengið höfðu trastuzúmab emtansín. Í *in vitro* prófi á afturhvarfi stökkbreytinga hjá bakteríum (Ames prófi) hafði DM1 ekki stökkbreytandi áhrif.

Skert frjósemi og vanskapandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar dýrarannsóknir til að meta áhrif trastuzúmab emtansíns á frjósemi. Á grundvelli niðurstaðna úr rannsóknum á almennum eituráhrifum á dýr má þó búast við neikvæðum áhrifum á frjósemi.

Ekki hafa verið gerðar sérstakar dýrarannsóknir á áhrifum trastuzúmab emtansíns á þroskun fóstra eða fósturvísa. Eituráhrif trastuzúmabs á þroskun hafa sést við klínískar aðstæður, þó forklínískar rannsóknir hafi ekki bent til þeirra. Að auki hafa sést eituráhrif á þroskun af maytansíni í forklínískum rannsóknum, sem bendir til þess að DM1, frumudrepandi örpípluhemillinn sem er hluti trastuzúmab emtansíns, hafi svipuð vanskapandi áhrif og hugsanlega eituráhrif á fóstur.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Rafsýra (succinic acid)
Natríum hýdroxíð
Súkrósi
Pólýsorbat 20

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Ekki má nota glúkósalausn (5%) til blöndunar og þynningar lyfsins, þar sem hún veldur kekkjun próteinsins.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

4 ár.

Blönduð lausn

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar í allt að 24 klukkustundir við 2°C til 8°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust, má geyma hettuglös með blönduðu lyfi í allt að 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, að því tilskildu að blöndunin hafi verið framkvæmd við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát, en eftir þann tíma á að farga því.

Þynnt lausn

Blönduð Kadcyla lausn, þynnt í innrennslispokum sem innihalda 9 mg/ml (0,9%) eða 4,5 mg/ml (0,45%) natríumklóríðinnrennslislausn, er stöðug í allt að 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, að því tilskildu að blöndunin hafi verið framkvæmd við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát. Agnir geta komið fram við geymslu ef lyfið er þynnt í 0,9% natríumklóríðlausn (sjá kafla 6.6).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Kadcyla 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Kadcyla er í 15 ml (100 mg) hettuglösum úr gleri af tegund 1, sem lokað er með tappa úr gráu bútýlgúmmíi, húðuðum með flúoró-resín þynnu og innsigluðum með álinnsigli með hvítum plastflipa.

Pakkning með 1 hettuglasi.

Kadcyla 160 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Kadcyla er í 20 ml (160 mg) hettuglösum úr gleri af tegund 1, sem lokað er með tappa úr gráu bútýlgúmmíi, húðuðum með flúoró-resín þynnu og innsigluðum með álinnsigli með fjólubláum plastflipa.

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Viðhafa skal viðeigandi smitgát. Fylgja skal viðeigandi verklagsreglum um undirbúning krabbameinslyfja.

Blandaða Kadcyla lausn á að þynna í innrennslispokum úr pólývinýlklóríði (PVC) eða latex-fríu og PVC-fríu pólýólefíni.

Ef innrennslisþykknið er þynnt með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðinnrennslislausn þarf að tengja innrennslisslönguna við 0,20 eða 0,22 µm síu úr pólýetersúlfóni (PES).

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að athuga merkimiða hettuglassins til að tryggja að lyfið sem verið er að nota sé Kadcyla (trastuzúmab emtansín) en ekki annað lyf sem inniheldur trastuzúmab (t.d. trastuzúmab eða trastuzúmab deruxtecan).

Leiðbeiningar um blöndun

- Hettuglas með 100 mg af trastuzúmab emtansíni: sprautið 5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf hægt í hettuglasið með sæfðri sprautu.
- Hettuglas með 160 mg af trastuzúmab emtansíni: sprautið 8 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf hægt í hettuglasið með sæfðri sprautu.
- Snúið hettuglasinu varlega þar til lyfið er alveg uppleyst. Hristið ekki.

Skoða á blandaða lausn með tilliti til agna og mislitunar áður en hún er gefin. Blönduð lausn á að vera án sýnilegra agna og tær eða lítillega ópalgljáandi. Blönduð lausn á að vera litlaus eða fölbrún. Notið ekki blandaða lausn ef hún er skýjuð eða mislituð.

Leiðbeiningar um þynningu

Reiknið út það rúmmál blandaðrar lausnar sem þarf út frá skammtastærðinni 3,6 mg af trastuzúmab emtansíni/kg líkamsþyngdar (sjá kafla 4.2):

Rúmmál (ml) = *Heildarskammtur sem á að gefa* (**líkamsþyngd** (kg) x **skammtur** (mg/kg)
20 (mg/ml, þéttni blandaðrar lausnar)

Draga skal upp viðeigandi magn lausnar úr hettuglasinu og bæta því í innrennslispoka með 250 ml af 4,5 mg/ml (0,45%) eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðinnrennslislausn. Ekki má nota glúkósalausn (5%) (sjá kafla 6.2). Ef notuð er 4,5 mg/ml (0,45%) natríumklóríðinnrennslislausn þarf ekki að tengja innrennslisslönguna við 0,20 eða 0,22 µm síu úr pólýetersúlfóni (PES). Ef notuð er 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðinnrennslislausn þarf að tengja innrennslisslönguna við 0,20 eða 0,22 µm síu úr pólýetersúlfóni (PES). Þegar búið er að útbúa innrennslið á að gefa það tafarlaust. Ekki má frysta eða hrista innrennslislausnina meðan hún er geymd.

Förgun

Blandað lyf inniheldur engin rotvarnarefni og er eingöngu einnota. Farga á ónotuðu lyfi.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. nóvember 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. september 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Sviss

F. Hoffmann La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basel
Sviss

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu í hverju aðildarlandi skal markaðsleyfishafi sammælast um innihald, uppsetningu og dreifingaráætlun fyrir Kadcyla (trastuzúmab emtansín) fræðsluefni með yfirvöldum í hverju landi.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að samhliða markaðssetningu Kadcyla (trastuzúmab emtansíns) fái allt heilbrigðisstarfsfólk sem getur ávísað, afgreitt eða haft umsjón með gjöf Kadcyla (trastuzúmab emtansíns) og/eða Herceptin (trastuzúmabs), fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk. Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk skal innihalda eftirfarandi:

- Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Kadcyla (trastuzúmab emtansín)
- Upplýsingar til heilbrigðisstarfsfólks

Upplýsingar til heilbrigðisstarfsfólks skulu innihalda eftirfarandi aðalatriði:

1. Kadcyla (trastuzúmab emtansín) er frábrugðið öðrum lyfjum sem innihalda trastuzúmab, svo sem Herceptin (trastuzúmab) eða Enhertu (trastuzúmab deruxtecan), sem eru með ólíkum virkum innihaldsefnum og skal aldrei nota eitt þeirra í stað annars.
2. Kadcyla (trastuzúmab emtansín) er ekki samheitalyf (generískt lyf) Herceptin (trastuzúmabs) og hefur aðra eiginleika, ábendingar og skammta.
3. Kadcyla (trastuzúmab emtansín) er samtengt mótefni og lyfjaefni sem inniheldur mannaðlagað and-HER2 IgG1 mótefna trastuzúmab og DM1, örpípluhindrandi maytansínóíð.
4. Ekki nota Kadcyla (trastuzúmab emtansín) í stað annarra lyfja sem innihalda trastuzúmab, svo sem Herceptin (trastuzúmab) eða Enhertu (trastuzúmab deruxtecan), eða ásamt þeim.
5. Ekki nota Kadcyla (trastuzúmab emtansín) ásamt krabbameinslyfjum.
6. Ekki nota Kadcyla (trastuzúmab emtansín) í skömmtum sem eru stærri en 3,6 mg/kg einu sinni á 3 vikna fresti.
7. Ef ávísað er rafrænt á Kadcyla (trastuzúmab emtansín) er mikilvægt að tryggja að lyfið sem ávísað er sé trastuzúmab emtansín en ekki annað lyf sem inniheldur trastuzúmab, svo sem Herceptin (trastuzúmab) eða Enhertu (trastuzúmab deruxtecan).
8. Bæði skal nota sérheiti lyfsins Kadcyla og heiti innihaldsefnis þess (trastuzúmab emtansín) þegar lyfinu er ávísað, innrennslislausnin er undirbúin og þegar Kadcyla (trastuzúmab emtansín) er gefið sjúklingum. Það verður að staðfesta að innihaldsefnið sé trastuzúmab emtansín.
9. Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að kynna sér samantekt á eiginleikum lyfsins og athuga ytri umbúðir lyfsins og merkimiða hettuglassins til að tryggja að lyfið sem er blandað og gefið sé Kadcyla (trastuzúmab emtansín) en ekki annað lyf sem inniheldur trastuzúmab, svo sem Herceptin (trastuzúmab) eða Enhertu (trastuzúmab deruxtecan).
10. Lýsing á helsta muninum á Roche-lyfjunum Kadcyla (trastuzúmab emtansín), Herceptin og Herceptin s.c. (trastuzúmab) í tengslum við ábendingu, skammt, lyfjagjöf og pakkningar.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	**Tímamörk**
Rannsókn á verkun eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að rannsaka frekar verkun trastuzúmab emtansíns í viðbótarmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa, sem eru með leifar ífarandi sjúkdóms í brjósti og/eða eitlum eftir formeðferð með taxanlyfi og lyfi sem beinist að HER2, á markaðsleyfishafi að leggja fram lokagreiningu á heildarlifun úr slemiröðuðu, opnu, 3. stigs rannsókninni KATHERINE (BO27938).	30. júní 2026

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Kadcyla 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
trastuzúmab emtansín

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 100 mg af trastuzúmab emtansíni.
Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas með 5 ml af lausn 20 mg/ml af trastuzúmab emtansíni.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Rafsýra (succinic acid), natríum hýdroxíð, súkrósi, pólýsorbat 20.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas með 100 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í æð eftir blöndun og þynningu
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepandi

Gefa á lyfið undir eftirliti læknis með reynslu af notkun frumudrepandi efna.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/885/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Kadcyla 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
trastuzúmab emtansín
Til notkunar í æð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í æð eftir blöndun og þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Kadcyla 160 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
trastuzúmab emtansín

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 160 mg af trastuzúmab emtansíni.
Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas með 8 ml af lausn 20 mg/ml af trastuzúmab emtansíni.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Rafsýra (succinic acid), natríum hýdroxíð, súkrósi, pólýsorbat 20.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas með 160 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í æð eftir blöndun og þynningu
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepandi

Gefa á lyfið undir eftirliti læknis með reynslu af notkun frumudrepandi efna.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/885/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Kadcyla 160 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
trastuzúmab emtansín
Til notkunar í æð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í æð eftir blöndun og þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

160 mg

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Kadcyla 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Kadcyla 160 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
trastuzúmab emtansín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Kadcyla og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kadcyla
3. Hvernig nota á Kadcyla
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kadcyla
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Kadcyla og við hverju það er notað

Hvað er Kadcyla
Kadcyla inniheldur virka efnið trastuzúmab emtansín, sem er gert úr tveimur samtengdum hlutum:
- trastuzúmab – einstofna mótefni sem binst sértækt mótefnavaka (prótein) sem nefnist HER2. HER2 finnst í miklu magni á yfirborði sumra krabbameinsfruma þar sem próteinið örvar vöxt þeirra. Þegar trastuzúmab binst HER2 getur það stöðvað vöxt krabbameinsfrumnanna og leitt til dauða þeirra.
- DM1 – efni sem vinnur gegn krabbameini sem virkjast þegar Kadcyla fer inn í krabbameinsfrumuna.

Við hverju er Kadcyla notað?
Kadcyla er notað við brjóstakrabbameini hjá fullorðnum ef:
- krabbameinsfrumurnar hafa mikið af HER2 próteinum á yfirborði sínu – læknirinn mun rannsaka krabbameinsfrumurnar með tilliti til þessa.
- þú hefur þegar fengið lyfið trastuzúmab og lyf sem kallast taxan.
- ef krabbameinið hefur dreift sér til svæða sem liggja nærri brjóstum eða til annarra hluta líkamans (meinvörp)
- ef krabbameinið hefur ekki dreift sér til annarra hluta líkamans og veita á meðferðina eftir skurðaðgerð (meðferð eftir skurðaðgerð nefnist viðbótarmeðferð).

2. Áður en byrjað er að nota Kadcyla

Ekki má nota Kadcyla
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir trastuzúmab emtansíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Þú mátt ekki fá Kadcyla ef ofangreint á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið Kadcyla.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Kadcyla er notað ef:
- þú hefur einhvern tímann fengið alvarleg innrennslisviðbrögð eftir notkun trastuzúmabs sem lýstu sér með einkennum eins og hitaþoti, hrolli, hita, mæði, öndunarerfiðleikum, hröðum hjartslætti eða blóðþrýstingsfalli.
- þú ert í meðferð með blóðþynningarlyfjum (t.d. warfarín, heparín).
- þú hefur einhvern tímann verið með lifrarkvilla. Læknirinn mun taka blóðsýni til að rannsaka lifrarstarfsemi þína áður en meðferð hefst og reglulega meðan á henni stendur.

Ef eitthvað af þessu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss), skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en þér er gefið Kadcyla.

Hafðu gætur á aukaverkunum
Kadcyla getur valdið því að sumir kvillar versna eða valda aukaverkunum. Í kafla 4 eru ítarlegri upplýsingar um aukaverkanir sem hafa þarf gætur á.

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef þú tekur eftir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana meðan þú færð Kadcyla:

- **Öndunarvandamál:** Kadcyla getur valdið alvarlegum öndunarvandamálum, svo sem mæði (bæði í hvíld og við áreynslu) og hósta. Þetta geta verið merki um bólgu í lungum, sem getur verið alvarleg og jafnvel banvæn. Ef þú færð lungnakvilla gæti læknirinn hætt meðferð með þessu lyfi.

- **Lifrarkvillar:** Kadcyla getur valdið bólgu eða skemmdum á frumum í lifur sem geta stöðvað eðlilega lifrarstarfsemi. Aukið magn tiltekinna efna (lifrarensíma) getur lekið úr bólgnum eða skemmdum lifrarfrumum í blóðið, sem leiðir til hækkaðra gilda fyrir lifrarensím í blóðprófum. Oftast fylgja þessu engin einkenni. Meðal einkenna gætu verið gullitun húðar eða hvítu í augum (gula). Læknirinn mun gera blóðprufur til að prófa lifrarstarfsemi þína fyrir meðferð og reglulega meðan á henni stendur.

  Annar mjög sjaldgæfur kvilli sem komið getur fram í lifur er svonefndur hnökróttur endurmyndandi vefjaauki (nodular regenerative hyperplasia, NRH). Þessi kvilli veldur breytingum á byggingu lifrarinnar og getur breytt því hvernig lifrin starfar. Með tímanum getur þetta leitt til einkenna svo sem uppþembutilfinningar eða þanins kviðar vegna vökvasöfnunar, eða blæðinga úr óeðlilegum æðum í vélinda eða endaþarmi.

- **Hjartakvillar:** Kadcyla getur veikt hjartavöðvann. Þegar hjartavöðvinn er máttlítill geta sjúklingar fundið fyrir einkennum á borð við mæði í hvíld eða svefni, brjóstverk, þrota á ökklum eða handleggjum og tilfinningu um hraðan eða óreglulegan hjartslátt. Læknirinn fylgist með hjartastarfsemi þinni fyrir meðferð og reglulega meðan á henni stendur. Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð einhver af ofangreindum einkennum.

- **Innrennslistengd viðbrögð eða ofnæmisviðbrögð**: Kadcyla getur valdið hitaþotum, skjálftaköstum, hita, öndunarvandamálum, lágum blóðþrýstingi, hröðum hjartslætti, skyndilegum þrota í andliti eða tungu eða kyngingarvandamálum meðan á innrennsli stendur eða eftir innrennsli á fyrsta degi meðferðarinnar. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu fylgjast með því hvort einhverjar af þessum aukaverkunum komi fram hjá þér. Ef þú færð aukaverkanir verður hægt á innrennslinu eða það stöðvað og hugsanlega færð þú meðferð gegn aukaverkunum. Þegar einkennin eru horfin má halda innrennslinu áfram.

- **Blæðingavandamál:** Kadcyla getur fækkað blóðflögum í blóði þínu. Blóðflögur taka þátt í storknun blóðsins, svo þú gætir fundið fyrir óvæntum marblettum eða blæðingum (svo sem blóðnösum eða blæðingu úr tannholdi). Læknirinn mun fylgjast með því reglulega hvort blóðflögum fækkar í blóði þínu. Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð óvænta marbletti eða blæðingu.

- **Taugakvillar:** Kadcyla getur skaddað taugar. Þú getur fundið fyrir stingjum, verkjum, dofa, kláða, kitlandi tilfinningu eða náladofa í höndum og fótum. Læknirinn mun fylgjast með þér með tilliti til einkenna taugakvilla.

- **Viðbrögð á stungustað:** Ef þú finnur fyrir sviða, verk eða eymslum á innrennslisstaðnum meðan á innrennslinu stendur gæti það bent til þess að Kadcyla hafi lekið út fyrir æðina. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust. Ef Kadcyla hefur lekið út fyrir æðina geta komið fram aukinn verkur, mislitun, blöðrur eða flögnun í húðinni (húðdrep) innan daga eða vikna eftir innrennslið.

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust ef þú tekur eftir einhverri ofangreindra aukaverkana.

Börn og unglingar
Kadcyla er ekki ráðlagt handa einstaklingum undir 18 ára aldri. Það er vegna þess að ekki liggja fyrir upplýsingar um hve vel það reynist hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Kadcyla
Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum á að láta lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú notar:
- blóðþynningarlyf svo sem warfarín eða lyf sem draga úr storknunargetu blóðsins, svo sem aspirín
- sveppalyf sem nefnast ketókónazól, itrakónazól eða vorikónazól
- sýklalyf sem nefnast klaritrómycín eða telitrómycín
- lyf við HIV sem nefnast atazanavír, indinavír, nelfinavír, ritonavír eða sakvínavír
- lyf við þunglyndi sem nefnist nefazodón.

Ef eitthvað af þessu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss), skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en þér er gefið Kadcyla.

Meðganga
Ekki er ráðlagt að nota Kadcyla á meðgöngu, þar sem lyfið getur skaðað ófætt barn.
- Láttu lækninn vita ef þú ert þunguð, heldur að þú gætir verið þunguð eða áætlar að verða þunguð.
- Nota á örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með Kadcyla stendur. Ræddu við lækninn um hvaða getnaðarvörn hentar þér best.
- Haltu áfram að taka getnaðarvörn í að minnsta kosti 7 mánuði eftir síðasta skammt af Kadcyla. Ræddu við lækninn áður en hætt er á getnaðarvörn.
- Karlkyns sjúklingar og makar þeirra þurfa einnig að nota örugga getnaðarvörn.
- Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Kadcyla stendur.

Brjóstagjöf
Ekki má hafa barn á brjósti meðan Kadcyla er notað eða í 7 mánuði eftir að þú færð síðasta skammt af lyfinu. Ekki er vitað hvort innihaldsefni Kadcyla berast í brjóstamjólk. Ræddu það við lækninn.

Akstur og notkun véla
Ekki er búist við að Kadcyla hafi áhrif á hæfni þína til að aka, hjóla eða nota verkfæri eða vélar. Ef þú finnur fyrir hitaþotum, skjálftakrömpum, hita, öndunarerfiðleikum, lágum blóðþrýstingi eða hröðum hjartslætti (innrennslistengd viðbrögð), þokusjón, þreytu, höfuðverk eða sundli, skaltu ekki aka, hjóla eða nota verkfæri eða vélar fyrr en þessi viðbrögð hætta.

Mikilvægar upplýsingar um innihaldsefni Kadcyla
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti. Það er nánast natríumsnautt.

3. Hvernig nota á Kadcyla

Læknir eða hjúkrunarfræðingur munu gefa þér Kadcyla á sjúkrahúsi:
- Lyfið er gefið með innrennsli í bláæð.
- Þú munt fá innrennsli á þriggja vikna fresti.

Hversu mikið munt þú fá?
- Þú munt fá 3,6 mg af Kadcyla fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar. Læknirinn mun reikna út réttan skammt.
- Fyrsta innrennslið er gefið á 90 mínútum. Læknir eða hjúkrunarfræðingur munu fylgjast með þér meðan það er gefið og í a.m.k. 90 mínútur eftir að þú færð upphafsskammtinn, til að bregðast við ef aukaverkanir skyldu koma fram.
- Ef þú þolir fyrsta innrennslið vel verður næsta innrennsli gefið á 30 mínútum. Læknir eða hjúkrunarfræðingur munu fylgjast með þér meðan það er gefið og í a.m.k. 30 mínútur eftir að þú færð skammtinn, til að bregðast við ef aukaverkanir skyldu koma fram.
- Fjöldi innrennsla sem þú færð fer eftir því hve vel þú svarar meðferðinni og við hvernig sjúkdómi hún er veitt.
- Ef þú finnur fyrir aukaverkunum gæti læknirinn ákveðið að halda meðferð áfram með minni skömmtum, fresta næsta skammti eða hætta meðferðinni.

Ef þú missir af gjöf Kadcyla
Ef þú gleymir eða missir af tíma hjá lækninum til að fá Kadcyla skaltu bóka annan tíma eins fljótt og kostur er. Ekki bíða fram að næstu áætluðu komu til læknisins.

Ef hætt er að nota Kadcyla
Ekki á að hætta að nota lyfið nema ræða það fyrst við lækninn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana.
Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10):
- Kadcyla getur valdið bólgu eða skemmdum á frumum í lifur, sem leiðir til hækkaðra gilda fyrir lifrarensím í blóðprófum. Í flestum tilvikum sem sést hafa við meðferð með Kadcyla hafa gildi lifrarensíma hækkað aðeins lítillega og tímabundið, án einkenna eða áhrifa á lifrarstarfsemi.
- Óvæntir marblettir og blæðingar (svo sem blóðnasir).
- Stingir, verkir, dofi, kláði, kitlandi tilfinning eða náladofi í höndum og fótum. Þessi einkenni geta bent til taugaskemmda.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):
- Hitaþot, skjálftaköst, hiti, öndunarvandamál, lágur blóðþrýstingur eða hraður hjartsláttur meðan á innrennsli stendur eða í allt að 24 klukkustundir eftir innrennsli - þetta eru svokölluð innrennslistengd viðbrögð.
- Hjartasjúkdómar geta komið fram. Flestir sjúklingar hafa ekki einkenni af hjartasjúkdómunum. Ef einkenni koma fram eru það hósti, mæði í hvíld eða í svefni liggjandi í láréttri stöðu, brjóstverkur og þrútnir ökklar eða handleggir, tilfinning um hraðan eða óreglulegan hjartslátt.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100):
- Bólga í lungum getur valdið öndunarvandamálum, svo sem mæði (bæði í hvíld og við áreynslu), hósta eða hóstaköstum með þurrum hósta - þetta geta verið merki um bólgu í lungum.
- Gullitun húðar eða hvítu í augum (gula) - þetta geta verið merki um alvarlegar lifrarskemmdir.

- Ofnæmisviðbrögð geta komið fram og flestir sjúklingar hafa væg einkenni svo sem kláða eða þrengsli í brjósti. Í alvarlegri tilvikum geta komið fram þroti í andliti eða tungu, kyngingarörðugleikar eða öndunarerfiðleikar.

Tíðni ekki þekkt:
- Ef Kadcyla innrennslislausn lekur út í vefinn umhverfis innrennslisstaðinn getur komið fram verkur, mislitun, blöðrur eða flögnun í húðinni (húðdrep) á innrennslisstaðnum. Hafðu samband við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust.

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum ofantalinna alvarlegra aukaverkana.

Meðal annarra aukaverkana eru

Mjög algengar:
- fækkun rauðra blóðkorna (kemur fram í blóðprófi)
- uppköst
- niðurgangur
- munnþurrkur
- sýking í þvagrás
- hægðatregða
- magaverkur
- hósti
- mæði
- bólga í munni
- svefnvandamál
- vöðvaverkir eða liðverkir
- hiti
- höfuðverkur
- þreytutilfinning
- máttleysi

Algengar:
- kuldahrollur eða inflúensulík einkenni
- lækkuð kalíumþéttni í blóði (kemur fram í blóðprófi)
- húðútbrot
- fækkun hvítra blóðkorna (kemur fram í blóðprófi)
- augnþurrkur, vot augu eða þokusjón
- roði eða sýking í augum
- meltingartruflanir
- þroti í fótleggjum og/eða handleggjum
- blæðing í gómi
- hækkaður blóðþrýstingur
- sundltilfinning
- truflað bragðskyn
- kláði
- skert minni
- hárlos
- handa-fóta heilkenni
- naglakvilli

Sjaldgæfar:
- Annar kvilli sem komið getur fram af völdum Kadcyla er svonefndur hnökróttur endurmyndandi vefjaauki (nodular regenerative hyperplasia, NRH) í lifur. Þessi kvilli veldur breytingum á byggingu lifrarinnar. Fjöldi hnúta myndast í lifur sjúklinga og geta þeir breytt því hvernig lifrin starfar. Með tímanum getur þetta leitt til einkenna svo sem uppþembutilfinningar eða þanins kviðar vegna vökvasöfnunar, eða blæðinga úr óeðlilegum æðum í vélinda eða endaþarmi.

- Ef Kadcyla innrennslislausnin lekur út í svæðið umhverfis stungustaðinn getur húðin orðið aum og rauð eða þroti myndast á stungustað.

Ef þú finnur fyrir einhverjum aukaverkunum eftir að meðferð með Kadcyla hefur verið hætt skaltu ræða við lækninn eða hjúkrunarfræðing og láta vita að þú hafir fengið meðferð með Kadcyla.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Kadcyla

Heilbrigðisstarfsfólk mun annast geymslu Kadcyla á sjúkrahúsinu.

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Eftir að innrennslislausn hefur verið útbúin er Kadcyla stöðugt í allt að 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, og á að farga lyfinu að þeim tíma liðnum.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Kadcyla inniheldur
- Virka innihaldsefnið er trastuzúmab emtansín.
- Kadcyla 100 mg: Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 100 mg af trastuzúmab emtansíni. Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas með 5 ml af lausn 20 mg/ml af trastuzúmab emtansíni.
- Kadcyla 160 mg: Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 160 mg af trastuzúmab emtansíni. Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas með 8 ml af lausn 20 mg/ml af trastuzúmab emtansíni.
- Önnur innihaldsefni eru rafsýra (succinic acid), natríum hýdroxíð (sjá kafla 2, „Mikilvægar upplýsingar um innihaldsefni Kadcyla“), súkrósi og pólýsorbat 20.

Lýsing á útliti Kadcyla og pakkningastærðir
- Kadcyla er hvítt eða beinhvítt frostþurrkað duft; stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn, í hettuglösum úr gleri.
- Kadcyla er í pökkum sem innihalda 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

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

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(See Ireland)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að athuga merkimiða hettuglassins til að tryggja að lyfið sem er verið að nota sé Kadcyla (trastuzúmab emtansín) en ekki annað lyf sem inniheldur trastuzúmab (t.d. trastuzúmab eða trastuzúmab deruxtecan).

Heilbrigðisstarfsfólk á að blanda og þynna Kadcyla og gefa það með innrennsli í bláæð. Ekki má gefa lyfið sem inndælingu eða hleðsluskammt í bláæð.

Ávallt skal geyma lyfið í órofnum, upprunalegum umbúðum við 2°C - 8°C hita í kæli. Hettuglas með Kadcyla sem búið er að blanda vatni fyrir stungulyf (fylgir ekki) er stöðugt í 24 klukkustundir við 2°C - 8°C eftir blöndun og má ekki frjósa.

Viðhafa skal viðeigandi smitgát. Fylgja skal viðeigandi verklagsreglum um undirbúning krabbameinslyfja.

Blandaða Kadcyla lausn ætti að þynna í innrennslispokum úr pólývinýlklóríði (PVC) eða latex-fríu og PVC-fríu pólýólefíni.

Ef innrennslisþykknið er þynnt með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðinnrennslislausn þarf að tengja innrennslisslönguna við 0,20 eða 0,22 µm síu úr pólýetersúlfóni (PES).

Leiðbeiningar um blöndun

- Kadcyla 100 mg: sprautið 5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf hægt í hettuglasið með 100 mg af trastuzúmab emtansíni.
- Kadcyla 160 mg: sprautið 8 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf hægt í hettuglasið með 160 mg af trastuzúmab emtansíni.
- Snúið hettuglasinu varlega þar til lyfið er alveg uppleyst. Hristið ekki.

Skoða á blandaða lausn með tilliti til agna og mislitunar áður en hún er gefin. Blönduð lausn á að vera án sýnilegra agna og tær eða lítillega ópalgljáandi. Blönduð lausn á að vera litlaus eða fölbrún. Notið ekki blandaðar lausnir ef þær eru skýjaðar eða mislitaðar.

Fargið ónotuðu lyfi. Blandað lyf inniheldur engin rotvarnarefni og er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um þynningu
Reiknið út það rúmmál blandaðrar lausnar sem þarf út frá skammtastærðinni 3,6 mg af trastuzúmab emtansíni/kg líkamsþyngdar:

$$\textbf{Rúmmál}\ (\text{ml}) = \frac{\textit{Heildarskammtur sem á að gefa}\ (\textbf{líkamsþyngd}\ (\text{kg})\ \text{x}\ \textbf{skammtur}\ (\text{mg/kg}))}{\textbf{20}\ (\text{mg/ml, þéttni blandaðrar lausnar})}$$

Draga skal upp viðeigandi magn lausnar úr hettuglasinu og bæta því í innrennslispoka með 250 ml af 4,5 mg/ml (0,45%) eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðinnrennslislausn. Ekki má nota glúkósalausn (5%). Ef notuð er 4,5 mg/ml (0,45%) natríumklóríðinnrennslislausn þarf ekki að tengja innrennslisslönguna við 0,20 eða 0,22 µm síu úr pólýetersúlfóni (PES). Ef notuð er 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðinnrennslislausn þarf að tengja innrennslisslönguna við 0,20 eða 0,22 µm síu úr pólýetersúlfóni (PES). Þegar búið er að útbúa innrennslið á að gefa það tafarlaust. Ekki má frysta eða hrista innrennslislausnina meðan hún er geymd. Ef þynningin er útbúin að viðhafðri smitgát má geyma lausnina í allt að 24 klukkustundir við 2°C - 8°C.