

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kadcyla 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Kadcyla 160 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kadcyla 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg trastuzumab-emtansine. Na reconstitutie bevat een injectieflacon van 5 ml oplossing 20 mg/ml trastuzumab-emtansine (zie rubriek 6.6).

Kadcyla 160 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 160 mg trastuzumab-emtansine. Na reconstitutie bevat een injectieflacon van 8 ml oplossing 20 mg/ml trastuzumab-emtansine (zie rubriek 6.6).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 100 mg injectieflacon bevat 1,38 mg natrium en 1,1 mg polysorbaat 20.

Elke 160 mg injectieflacon bevat 2,24 mg natrium en 1,7 mg polysorbaat 20.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Trastuzumab-emtansine is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat dat trastuzumab bevat, een gehumaniseerd monoklonaal IgG1-antilichaam dat wordt geproduceerd door een zoogdiercelsuspensiekweek (ovariumcellen van de Chinese hamster), covalent gebonden aan DM1, een microtubulineremmer, middels de stabiele thio-etherkoppeling MCC (4-[N-maleïmidomethyl]-cyclohexaan-1-carboxylaat).

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vroege borstkanker

Kadcyla is als monotherapie geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker die invasieve restziekte hebben in de borst en/of de lymfeklieren na een op taxaan gebaseerde en HER2-gerichte neoadjuvante behandeling.

Gemetastaseerde borstkanker

Kadcyla is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve, niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die eerder trastuzumab en een taxaan, afzonderlijk of in combinatie, hebben ontvangen. Patiënten dienen:

- eerdere therapie te hebben ontvangen voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte, of
- een recidief te hebben ontwikkeld tijdens of binnen zes maanden na het voltooien van adjuvante therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Kadcyla mag alleen worden voorgeschreven door een arts en worden toegediend middels intraveneuze infusie onder het toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaren is in de behandeling van patiënten met kanker (en dus in staat is om allergische/anafylactische infusiereacties te behandelen in een omgeving die zodanig is uitgerust dat reanimatie onmiddellijk kan plaatsvinden (zie rubriek 4.4)).

Patiënten die worden behandeld met trastuzumab-emtansine dienen een HER2-positieve tumorstatus te hebben, gedefinieerd als een immunohistochemie (IHC) -score van 3+ of een *in-situ* hybridisatie (ISH) of fluorescente *in-situ* hybridisatie (FISH) -ratio van $\geq 2,0$, vastgesteld met behulp van een, van CE-markering voorzien, medisch apparaat voor *in-vitro*diagnostiek (IVD). Indien geen CE-gemarkeerd IVD beschikbaar is dient de HER2-status te worden vastgesteld met behulp van een plaatsvervangende gevalideerde test.

Om medicatiefouten te voorkomen is het belangrijk om de injectieflaconetiketten te controleren, om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel dat bereid en toegediend wordt Kadcyla (trastuzumab-emtansine) is en niet een ander trastuzumab-bevattend product (bijv. trastuzumab of trastuzumab-deruxtecan).

Dosering

De aanbevolen dosering trastuzumab-emtansine is 3,6 mg/kg lichaamsgewicht, elke 3 weken (cyclus van 21 dagen) toegediend als een intraveneuze infusie.

De aanvangsdosis dient te worden toegediend als een 90 minuten durende intraveneuze infusie. Patiënten dienen tijdens de infusie en gedurende ten minste 90 minuten na de eerste infusie te worden gecontroleerd op koorts, rillingen of andere infusiegerelateerde reacties. De infusieplaats dient nauwlettend te worden gecontroleerd op mogelijke subcutane infiltratie tijdens de toediening. Gevallen van vertraagde epidermale schade of necrose na extravasatie zijn waargenomen na het op de markt brengen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Als de voorafgaande infusie goed werd verdragen kunnen daaropvolgende doses trastuzumab-emtansine worden toegediend als 30 minuten durende infusies. Patiënten dienen tijdens de infusie en gedurende ten minste 30 minuten na de infusie te worden geobserveerd.

De infusiesnelheid van trastuzumab-emtansine dient te worden vertraagd of de infusie dient te worden onderbroken indien de patiënt infusiegerelateerde symptomen ontwikkelt (zie rubriek 4.4 en 4.8). Bij levensbedreigende infusiereacties dient de toediening van trastuzumab-emtansine te worden gestaakt.

Duur van de behandeling

Vroege borstkanker

Patiënten moeten in totaal 14 cycli ontvangen, behalve als terugkeer van ziekte of onbehandelbare toxiciteit optreedt.

Gemetastaseerde borstkanker

Patiënten moeten behandeld worden tot ziekteprogressie of onbehandelbare toxiciteit optreedt.

Dosisaanpassing

Voor de behandeling van symptomatische bijwerkingen kan tijdelijke onderbreking, dosisverlaging of staken van de behandeling met trastuzumab-emtansine nodig zijn volgens de richtlijnen zoals vermeld in de tekst en Tabel 1 en 2.

De trastuzumab-emtansine-dosis mag niet meer worden verhoogd nadat een dosisverlaging is doorgevoerd.

Tabel 1 Schema voor dosisverlaging

Schema dosisverlaging (Startdosis is 3,6 mg/kg)	Toe te dienen dosis
Eerste dosisverlaging	3 mg/kg
Tweede dosisverlaging	2,4 mg/kg
Noodzaak voor verdere dosisverlaging	Behandeling staken

Tabel 2 Richtlijnen voor dosisaanpassing

Dosisaanpassingen bij patiënten met vroege borstkanker		
Bijwerking	Ernst	Aanpassing behandeling
Trombocytopenie	Graad 2-3 op de dag van geplande behandeling (25.000 tot < 75.000/mm ³)	Dien geen trastuzumab-emtansine toe tot verbetering van trombocytenaantal tot graad ≤ 1 (≥ 75.000/mm ³) en hervat vervolgens de behandeling met dezelfde dosis. Als een patiënt 2 maal uitstel van behandeling nodig heeft wegens trombocytopenie overweeg dan om de dosis met één niveau te verlagen.
	Graad 4 op enig moment < 25.000/mm ³	Dien geen trastuzumab-emtansine toe tot verbetering van trombocytenaantal tot graad ≤ 1 (≥ 75.000/mm ³) en verlaag vervolgens de dosis met één niveau.
Verhoogd alanineaminotransferase (ALAT)	Graad 2-3 (> 3,0 tot ≤ 20 × ULN op de dag van geplande behandeling)	Dien geen trastuzumab-emtansine toe tot verbetering van ALAT tot graad ≤ 1 en verlaag vervolgens de dosis met één niveau.
	Graad 4 (> 20 × ULN op enig moment)	Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine.
Verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT)	Graad 2 (> 3,0 tot ≤ 5 × ULN op de dag van geplande behandeling)	Dien geen trastuzumab-emtansine toe tot verbetering van ASAT tot graad ≤ 1 en hervat vervolgens de behandeling met dezelfde dosis.
	Graad 3 (> 5 tot ≤ 20 × ULN op de dag van geplande behandeling)	Dien geen trastuzumab-emtansine toe tot verbetering van ASAT tot graad ≤ 1 en verlaag vervolgens de dosis met één niveau.
	Graad 4 (> 20 × ULN op enig moment)	Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine.

Dosisaanpassingen bij patiënten met vroege borstkanker		
Bijwerking	Ernst	Aanpassing behandeling
Hyperbilirubinemie	Totaalbilirubine > 1,0 tot ≤ 2,0 × ULN op de dag van geplande behandeling	Dien geen trastuzumab-emtansine toe tot verbetering van bilirubine tot ≤ 1 × ULN en verlaag vervolgens de dosis met één niveau.
	Totaalbilirubine > 2 × ULN op enig moment	Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine.
Geneesmiddel-geïnduceerde leverschade (DILI)	Serumtransaminasen > 3 × ULN en gelijktijdig totaalbilirubine > 2 × ULN	Staak permanent de behandeling met trastuzumab-emtansine bij ontbreken van een andere aannemelijke oorzaak voor de verhoogde leverenzym- en bilirubinewaarden, zoals bijvoorbeeld levermetastasen of comedatie.
Nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH)	Elke graad	Staak permanent de behandeling met trastuzumab-emtansine.
Perifere neuropathie	Graad 3-4	Dien geen trastuzumab-emtansine toe tot verbetering tot graad ≤ 2.
Linkerventrikeldisfunctie	LVEF < 45%	Dien geen trastuzumab-emtansine toe. Herhaal LVEF-bepaling binnen 3 weken. Als LVEF < 45% wordt bevestigd staak dan de behandeling met trastuzumab-emtansine.
	LVEF 45% tot < 50% met een afname van ≥ 10 procentpunten ten opzichte van baseline*	Dien geen trastuzumab-emtansine toe. Herhaal LVEF-bepaling binnen 3 weken. Als LVEF < 50% blijft en niet is hersteld tot < 10 procentpunten ten opzichte van baseline staak dan de behandeling met trastuzumab-emtansine.
	LVEF 45% tot < 50% met een afname van < 10 procentpunten ten opzichte van baseline*	Continueer de behandeling met trastuzumab-emtansine. Herhaal LVEF-bepaling binnen 3 weken.
	LVEF ≥ 50%	Continueer de behandeling met trastuzumab-emtansine.
Hartfalen	Symptomatisch CHF, graad 3-4 LVSD of graad 3-4 hartfalen, of graad 2 hartfalen gepaard gaand met LVEF < 45%	Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine.
Pulmonale toxiciteit	Interstitiële longziekte (ILD) of pneumonitis	Staak permanent de behandeling met trastuzumab-emtansine.
Bestralingsgerelateerde pneumonitis	Graad 2	Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine als standaardbehandeling geen verbetering biedt.
	Graad 3-4	Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine.

Dosisaanpassingen bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker		
Bijwerking	Ernst	Aanpassing behandeling
Trombocytopenie	Graad 3 (25.000 tot < 50.000/mm ³)	Dien geen trastuzumab-emtansine toe tot verbetering van trombocytenaantal tot graad ≤ 1 (≥ 75.000/mm ³) en hervat vervolgens de behandeling met dezelfde dosis.
	Graad 4 (< 25.000/mm ³)	Dien geen trastuzumab-emtansine toe tot verbetering van trombocytenaantal tot graad ≤ 1 (≥ 75.000/mm ³) en verlaag vervolgens de dosis met één niveau.
Verhoogd transaminase (ASAT/ALAT)	Graad 2 (> 2,5 tot ≤ 5 × ULN)	Behandel met dezelfde dosis.
	Graad 3 (> 5 tot ≤ 20 × ULN)	Dien geen trastuzumab-emtansine toe tot verbetering van ASAT/ALAT tot graad ≤ 2 en verlaag vervolgens de dosis met één niveau.
	Graad 4 (> 20 × ULN)	Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine.
Hyperbilirubinemie	Graad 2 (> 1,5 tot ≤ 3 × ULN)	Dien geen trastuzumab-emtansine toe tot verbetering van totaal bilirubine tot graad ≤ 1 en hervat vervolgens de behandeling met dezelfde dosis.
	Graad 3 (> 3 tot ≤ 10 × ULN)	Dien geen trastuzumab-emtansine toe tot verbetering van totaal bilirubine tot graad ≤ 1 en verlaag vervolgens de dosis met één niveau.
	Graad 4 (> 10 × ULN)	Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine.
Geneesmiddel-geïnduceerde leverschade (DILI)	Serumtransaminasen > 3 × ULN en gelijktijdig totaal bilirubine > 2 × ULN	Staak permanent de behandeling met trastuzumab-emtansine bij ontbreken van een andere aannemelijke oorzaak voor de verhoogde leverenzym- en bilirubinewaarden, zoals levermetastasen of comedatie.
Nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH)	Elke graad	Staak permanent de behandeling met trastuzumab-emtansine.
Linkerventrikeldisfunctie	Symptomatisch CHF	Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine.
	LVEF < 40%	Dien geen trastuzumab-emtansine toe. Herhaal LVEF-bepaling binnen 3 weken. Als LVEF < 40% bevestigd wordt staak dan de behandeling met trastuzumab-emtansine.
	LVEF 40% tot ≤ 45% met een afname van ≥ 10 procentpunten ten opzichte van baseline*	Dien geen trastuzumab-emtansine toe. Herhaal LVEF-bepaling binnen 3 weken. Als LVEF niet is hersteld tot < 10 procentpunten ten opzichte van baseline staak dan de behandeling met trastuzumab-emtansine.
	LVEF 40% tot ≤ 45% met een afname van < 10 procentpunten ten opzichte van baseline*	Continueer de behandeling met trastuzumab-emtansine. Herhaal LVEF-bepaling binnen 3 weken.
	LVEF > 45%	Continueer de behandeling met trastuzumab-emtansine.

Dosisaanpassingen bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker		
Bijwerking	Ernst	Aanpassing behandeling
Perifere neuropathie	Graad 3-4	Dien geen trastuzumab-emtansine toe tot verbetering tot graad ≤ 2 .
Pulmonale toxiciteit	Interstitiële longziekte (ILD) of pneumonitis	Staak permanent de behandeling met trastuzumab-emtansine.

ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; CHF = congestief hartfalen; LVEF = linkerventrikel-ejectiefractie; LVSD = linkerventrikel systolische linkerventrikeldisfunctie; ULN = bovengrens van normaal

* Voorafgaand aan de behandeling met trastuzumab-emtansine.

Uitgestelde of gemiste dosis

Indien een geplande dosis is gemist, dan dient deze zo spoedig mogelijk alsnog te worden toegediend; zonder te wachten op de volgende geplande cyclus. Het toedieningsschema dient te worden aangepast om een 3-wekelijks interval tussen de doses te handhaven. De volgende dosis dient in overeenstemming met de bovenstaande doseringsaanbevelingen te worden toegediend.

Perifere neuropathie

De behandeling met trastuzumab-emtansine dient tijdelijk te worden gestaakt bij patiënten die perifere neuropathie graad 3 of 4 ondervinden, totdat deze is verbeterd tot $\leq$ graad 2. Bij het herstarten van de behandeling kan een dosisverlaging worden overwogen volgens het schema voor dosisverlaging (zie Tabel 1).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van ≥ 65 jaar oud. Er zijn onvoldoende gegevens om de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten van ≥ 75 jaar oud vast te stellen vanwege beperkte gegevens in deze subgroep. Een subgroepanalyse van 345 patiënten van ≥ 65 jaar uit onderzoek MO28231 toonde echter een tendens naar een hogere incidentie van bijwerkingen van graad 3, 4 en 5, ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die leidden tot het tijdelijk of permanent stopzetten van de behandeling, maar een vergelijkbare incidentie van bijwerkingen van graad 3 of hoger die beschouwd werden als gerelateerd aan de behandeling.

De populatiefarmacokinetische analyse geeft aan dat leeftijd geen klinisch relevant effect heeft op de farmacokinetiek van trastuzumab-emtansine (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie is aanpassing van de startdosis niet nodig (zie rubriek 5.2). De mogelijke noodzaak tot dosisaanpassing bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie kan niet worden vastgesteld omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn. Patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie dienen daarom zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Verminderde leverfunctie

Er is geen aanpassing van de startdosis nodig voor patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie. Trastuzumab-emtansine is niet onderzocht in patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Voorzichtigheid moet worden betracht bij behandeling van patiënten met een verminderde leverfunctie vanwege de bekende hepatotoxiciteit die wordt gezien met trastuzumab-emtansine (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld omdat er geen relevante toepassing is bij pediatrische patiënten voor de indicatie borstkanker.

Wijze van toediening

Kadcyla is bedoeld voor intraveneus gebruik. Trastuzumab-emtansine moet worden gereconstitueerd en verdund door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en worden toegediend als een intraveneuze infusie. Het mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinjectie.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Om medicatiefouten te voorkomen is het belangrijk om de injectieflaconetiketten te controleren, om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel dat bereid en toegediend wordt Kadcyla (trastuzumab-emtansine) is en niet een ander trastuzumab-bevattend product (bijv. trastuzumab of trastuzumab-deruxtecan).

Trombocytopenie

Trombocytopenie, of een verlaagd aantal bloedplaatjes, werd vaak gemeld bij behandeling met trastuzumab-emtansine en was de meest voorkomende bijwerking die leidde tot het staken van de behandeling, dosisverlaging en dosisonderbreking (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken waren de incidentie en ernst van de trombocytopenie hoger bij Aziatische patiënten (zie rubriek 4.8).

Het wordt aanbevolen om vóór iedere dosis trastuzumab-emtansine het aantal trombocyten te controleren. Patiënten met trombocytopenie ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) en patiënten die worden behandeld met anticoagulantia (bijv. warfarine, heparine, laagmoleculairgewicht heparine), moeten zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met trastuzumab-emtansine. Trastuzumab-emtansine is niet onderzocht bij patiënten bij wie het aantal trombocyten $\leq 100.000/\text{mm}^3$ was voorafgaand aan de start van de behandeling. Wanneer het aantal trombocyten is afgenomen tot graad 3 of erger ($< 50.000/\text{mm}^3$) mag geen trastuzumab-emtansine worden toegediend totdat het aantal trombocyten zich heeft hersteld tot graad 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) (zie rubriek 4.2).

Bloedingen

Hemorragische voorvallen, waaronder hemorragie van het centrale zenuwstelsel, ademhalingsstelsel en maag-darmstelsel, zijn gemeld bij behandeling met trastuzumab-emtansine. Enkele van deze bloedingen hadden een fatale afloop. In sommige van de waargenomen gevallen hadden de patiënten trombocytopenie, of kregen de patiënten ook anticoagulantia of antitrombocytenbehandeling; in andere gevallen waren er geen andere bekende risicofactoren. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van deze middelen en aanvullende controle moet worden overwogen als gelijktijdig gebruik medisch noodzakelijk is.

Levertoxiciteit

Levertoxiciteit, voornamelijk in de vorm van asymptomatische verhogingen van serumtransaminasespiegels (graad 1-4 transaminitis), is tijdens behandeling met trastuzumab-emtansine in klinische onderzoeken waargenomen (zie rubriek 4.8). Verhogingen van transaminasespiegels waren in het algemeen van voorbijgaande aard, met een piek in de verhoging op dag 8 na toediening van het geneesmiddel en daaropvolgend herstel naar graad 1 of lager vóór de volgende cyclus. Een cumulatief effect op transaminasespiegels is ook waargenomen (het percentage patiënten met ALAT/ASAT-afwijkingen van graad 1-2 neemt toe met opeenvolgende cycli).

Patiënten met verhoogde transaminasespiegels verbeterden in de meeste gevallen binnen 30 dagen na de laatste dosis trastuzumab-emtansine tot graad 1 of normaal (zie rubriek 4.8).

Ernstige lever- en galaandoeningen, waaronder nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH) van de lever, waarvan sommige met een fatale afloop als gevolg van geneesmiddelgeïnduceerde leverschade, zijn waargenomen bij patiënten die met trastuzumab-emtansine werden behandeld. Waargenomen gevallen kunnen zijn verward met comorbiditeiten en/of tegelijk toegediende geneesmiddelen met een bekende hepatotoxiciteit.

De leverfunctie dient vóór start van de behandeling en voor elke toediening te worden gecontroleerd. Patiënten met verhoogde ALAT-beginwaarden (bijv. vanwege levermetastasen) kunnen vatbaarder zijn voor leverschade met een hoger risico op hepatische voorvallen van graad 3-5 of een verhoogde leverfunctietestuitslag. Dosisverlagingen of het staken van de behandeling vanwege verhoogde serumtransaminasespiegels en totaalbilirubine worden gespecificeerd in rubriek 4.2.

Gevalen van nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH) van de lever zijn vastgesteld aan de hand van leverbiopsies van patiënten die behandeld werden met trastuzumab-emtansine. NRH is een zeldzame leveraandoening die wordt gekenmerkt door een wijdverspreide goedaardige transformatie van leverparenchym tot kleine regeneratieve knobbeltjes; NRH kan leiden tot niet-cirrotische portale hypertensie. De diagnose van NRH kan alleen worden bevestigd met behulp van histopathologie. NRH moet overwogen worden bij alle patiënten met klinische symptomen van portale hypertensie en/of een cirroseachtig patroon op een computertomografische (CT)-scan van de lever, maar met normale transaminasespiegels en zonder andere manifestaties van cirrose. Na de diagnose van NRH moet de behandeling met trastuzumab-emtansine permanent worden gestaakt.

Trastuzumab-emtansine is niet onderzocht bij patiënten met serumtransaminasespiegels $> 2,5 \times \text{ULN}$ of totaalbilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$ voorafgaand aan de start van de behandeling. Behandeling van patiënten met serumtransaminasespiegels $> 3 \times \text{ULN}$ en gelijktijdig totaalbilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ dient permanent te worden gestaakt. Voorzichtigheid moet worden betracht bij de behandeling van patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Neurotoxiciteit

Perifere neuropathie, voornamelijk graad 1 en overwegend sensorisch, is gemeld in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine. Patiënten met gemetastaseerde borstkanker en perifere neuropathie van graad ≥ 3 bij aanvang van het onderzoek en patiënten met vroege borstkanker en perifere neuropathie van graad ≥ 2 bij aanvang van het onderzoek, werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Behandeling met trastuzumab-emtansine moet tijdelijk worden gestaakt bij patiënten die perifere neuropathie van graad 3 of 4 hebben, totdat de symptomen zijn verdwenen of verbeterd tot graad ≤ 2 . Patiënten moeten voortdurend klinisch worden gecontroleerd op symptomen van neurotoxiciteit.

Linkerventrikeldisfunctie

Patiënten die worden behandeld met trastuzumab-emtansine hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van linkerventrikeldisfunctie. Een linkerventrikelejectiefractie (LVEF) van $< 40\%$ is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met trastuzumab-emtansine en daarom is symptomatisch congestief hartfalen (CHF) een mogelijk risico (zie rubriek 4.8). Algemene risicofactoren voor een cardiaal voorval en risicofactoren die zijn vastgesteld in borstkankeronderzoeken waarbij adjuvant met trastuzumab werd behandeld, zijn: gevorderde leeftijd (> 50 jaar), lage LVEF-waarden bij aanvang ($< 55\%$), lage LVEF-waarden voorafgaand aan of na het gebruik van paclitaxel als adjuvante behandeling, eerder of gelijktijdig gebruik van antihypertensiva, eerdere behandeling met een antracycline en een hoge BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Standaardtesten voor cardiale functie (echocardiogram of *multiple uptake gated acquisition* (MUGA)-scan) dienen voorafgaand aan de start van de behandeling en ook met regelmatige tussenpozen (bijv. elke drie maanden) gedurende de behandeling te worden uitgevoerd. Bij linkerventrikeldisfunctie moet de toediening worden uitgesteld of de behandeling worden gestaakt indien noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

In klinische onderzoeken hadden patiënten een LVEF $\geq 50\%$ bij aanvang van het onderzoek. Patiënten met een voorgeschiedenis van congestief hartfalen (CHF), ernstige cardiale aritmie waarvoor behandeling nodig was, voorgeschiedenis van een myocardinfarct of instabiele angina binnen 6 maanden vóór randomisering, of huidige dyspneu in rust als gevolg van een gevorderde maligniteit, werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Bij linkerventrikeldisfunctie dient zo nodig de toediening te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

In een observationeel onderzoek (BO39807) bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker met een LVEF-aanvangswaarde van 40-49% in een *real-world setting*, werden voorvallen van LVEF-afname van $> 10\%$ ten opzichte van de beginwaarde en/of CHF waargenomen. Het besluit om trastuzumab-emtansine toe te dienen aan patiënten met gemetastaseerde borstkanker met lage LVEF-waarden mag alleen worden genomen na zorgvuldige batenrisico-beoordeling en de cardiale functie moet bij deze patiënten nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Pulmonale toxiciteit

In klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine zijn gevallen van interstitiële longziekte (ILD), waaronder pneumonitis, gemeld. Sommige gevallen leidden tot acuut respiratoir stresssyndroom of hadden een fatale afloop (zie rubriek 4.8). Symptomen zijn onder meer dyspneu, hoesten, vermoeidheid en pulmonale infiltraten.

Het wordt aanbevolen om de behandeling met trastuzumab-emtansine permanent te staken bij patiënten die zijn gediagnosticeerd met ILD of pneumonitis, behalve bij bestralingsgerelateerde pneumonitis in de adjuvante setting waarbij behandeling met trastuzumab-emtansine permanent gestaakt moet worden voor graad ≥ 3 , of voor graad 2 als standaardbehandeling geen verbetering biedt (zie rubriek 4.2).

Patiënten met dyspneu in rust als gevolg van complicaties van een gevorderde maligniteit, comorbiditeiten en die gelijktijdig pulmonale bestralingstherapie krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op pulmonale voorvallen.

Infusiegerelateerde reacties

Behandeling met trastuzumab-emtansine is niet onderzocht bij patiënten bij wie behandeling met trastuzumab permanent werd gestaakt als gevolg van infusiegerelateerde reacties (IRR); bij deze patiënten wordt behandeling met trastuzumab-emtansine niet aanbevolen. Patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op infusiegerelateerde reacties, vooral tijdens de eerste infusie.

Infusiegerelateerde reacties (als gevolg van cytokineafgifte), gekenmerkt door één of meer van de volgende symptomen, zijn gemeld: blozen, rillingen, pyrexie, dyspneu, hypotensie, piepende ademhaling, bronchospasme en tachycardie. Deze symptomen waren over het algemeen niet ernstig (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten verdwenen deze reacties in de loop van enkele uren tot een dag na het beëindigen van de infusie. De behandeling dient te worden onderbroken bij patiënten met een ernstige IRR totdat de symptomen zijn verdwenen. De overweging om opnieuw te behandelen dient gebaseerd te zijn op een klinische beoordeling van de ernst van de reactie. De behandeling moet permanent worden gestaakt in het geval van een levensbedreigende infusiegerelateerde reactie (zie rubriek 4.2).

Overgevoelighedsreacties

Behandeling met trastuzumab-emtansine is niet onderzocht bij patiënten bij wie de behandeling met trastuzumab permanent werd gestaakt als gevolg van overgevoeligheid; bij deze patiënten wordt behandeling met trastuzumab-emtansine niet aanbevolen.

Patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op overgevoeligheid(s)/allergische reacties, die mogelijk dezelfde klinische presentatie hebben als een IRR. Ernstige, anafylactische reacties zijn waargenomen in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine. Geneesmiddelen voor de behandeling van dergelijke reacties, evenals een nooduitrusting, dienen beschikbaar te zijn voor direct gebruik. In het geval van een werkelijke overgevoelighedsreactie (waarbij de hevigheid van de reactie

toeneemt bij volgende infusies) moet de behandeling met trastuzumab-emtansine permanent worden gestaakt.

Injectieplaatsreacties

Extravasatie van trastuzumab-emtansine tijdens intraveneuze injectie kan leiden tot pijn op de injectieplaats. In uitzonderlijke gevallen kunnen ernstige weefselbeschadigingen en epidermale necrose optreden. Indien extravasatie zich voordoet moet de infusie onmiddellijk beëindigd worden en moet de patiënt regelmatig onderzocht worden, omdat necrose kan optreden binnen enkele dagen tot weken na de infusie.

Hulpstoffen met een bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 1,1 mg polysorbaat 20 in elke injectieflacon van 100 mg en 1,7 mg polysorbaat 20 in elke injectieflacon van 160 mg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd.

*In-vitro*metabolismestudies met humane levermicrosomen suggereren dat DM1, een component van trastuzumab-emtansine, hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en, in mindere mate, door CYP3A5. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers (bv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine en voriconazol) met trastuzumab-emtansine dient te worden vermeden vanwege een mogelijke verhoogde DM1-blootstelling en -toxiciteit. Overweeg een plaatsvervangend geneesmiddel dat geen of minimaal vermogen heeft om CYP3A4 te remmen. Als gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers onvermijdelijk is, overweeg indien mogelijk uitstel van de behandeling met trastuzumab-emtansine totdat de sterke CYP3A4-remmers uit de bloedcirculatie zijn verdwenen (ongeveer 3 eliminatiehalfwaardetijden van de remmers). Wanneer gelijktijdig een sterke CYP3A4-remmer wordt toegediend en de behandeling met trastuzumab-emtansine niet kan worden uitgesteld, dan dienen patiënten zorgvuldig te worden gecontroleerd op bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met trastuzumab-emtansine en tot 7 maanden na de laatste dosis trastuzumab-emtansine. Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners dienen ook effectieve anticonceptie te gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van trastuzumab-emtansine bij zwangere vrouwen. Trastuzumab, een component van trastuzumab-emtansine, kan foetale schade of foetale sterfte veroorzaken als het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Na het op de markt brengen zijn gevallen van oligohydramnion gemeld bij zwangere vrouwen die behandeld werden met trastuzumab, waarvan sommige waren geassocieerd met fatale pulmonale hypoplasie. Dieronderzoeken met maytansine, een nauw verwante chemische entiteit van dezelfde maytansinoïdengroep als DM1, suggereren dat verwacht kan worden dat DM1, de microtubulineremmende, cytotoxische component van trastuzumab-emtansine, teratogeen en mogelijk embryotoxisch is (zie rubriek 5.3).

Toediening van trastuzumab-emtansine aan zwangere vrouwen wordt niet aanbevolen en vrouwen dienen voordat zij zwanger worden op de hoogte te worden gebracht van de mogelijke schade aan de foetus. Vrouwen die zwanger worden moeten onmiddellijk contact opnemen met hun arts. Als een

zwangere vrouw wordt behandeld met trastuzumab-emtansine wordt het aanbevolen om haar zorgvuldig te laten controleren door een multidisciplinair team.

Borstvoeding

Het is niet bekend of trastuzumab-emtansine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aangezien veel geneesmiddelen worden uitgescheiden in de moedermelk en vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding voordat ze starten met de behandeling met trastuzumab-emtansine. Vrouwen mogen 7 maanden na het beëindigen van de behandeling beginnen met het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen toxicologische onderzoeken ten aanzien van voortplanting en ontwikkeling uitgevoerd met trastuzumab-emtansine.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Trastuzumab-emtansine heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De betekenis van gemelde bijwerkingen zoals vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid en wazig zien voor de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen is onbekend. Patiënten met infusiegerelateerde reacties (blozen, rillingen, pyrexie, dyspneu, hypotensie, piepende ademhaling, bronchospasme en tachycardie) moet worden geadviseerd niet te rijden en geen machines te bedienen totdat de symptomen zijn afgenomen.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van trastuzumab-emtansine is in klinische onderzoeken onderzocht bij 2.611 borstkankerpatiënten. In deze patiëntenpopulatie waren:

- de meest voorkomende ernstige bijwerkingen (> 0,5% van de patiënten) bloedingen, pyrexie, trombocytopenie, dyspneu, buikpijn, musculoskeletale pijn en braken.
- de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 25\%$) van trastuzumab-emtansine misselijkheid, vermoeidheid, musculoskeletale pijn, bloedingen, hoofdpijn, verhoogde transaminasespiegels, trombocytopenie en perifere neuropathie. De meerderheid van de gemelde bijwerkingen waren graad 1 of 2 in ernst.
- de meest voorkomende graad ≥ 3 bijwerkingen volgens de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* van het *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE) (> 2%) trombocytopenie, verhoogde transaminasespiegels, anemie, neutropenie, vermoeidheid en hypokaliëmie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen van 2.611 patiënten die werden behandeld met trastuzumab-emtansine staan vermeld in Tabel 3. De bijwerkingen staan hieronder weergegeven op basis van de systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentiecategorieën volgens MedDRA. De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, < 1/10), soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100), zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiecategorie en SOC worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. Bijwerkingen werden gemeld met behulp van NCI-CTCAE voor de beoordeling van de toxiciteit.

Tabel 3 Lijst van bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met trastuzumab-emtansine in klinische onderzoeken

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Urineweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie, Anemie,
	Vaak	Neutropenie, Leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Geneesmiddel-overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Perifere neuropathie, Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid, Dysgeusie, Geheugenstoornis
Oogaandoeningen	Vaak	Droge ogen, Conjunctivitis, Wazig zien, Toegenomen traanproductie
Hartaandoeningen	Vaak	Linkerventrikeldisfunctie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Bloedingen
	Vaak	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Epistaxis, Hoesten, Dyspneu
	Soms	Pneumonitis (ILD)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Stomatitis, Diarree, Braken, Misselijkheid, Constipatie, Droge mond, Buikpijn
	Vaak	Dyspepsie, Tandvleesbloeding
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde transaminasespiegels
	Vaak	Alkalische fosfatase in bloed verhoogd, Bilirubine in bloed verhoogd
	Soms	Levertoxiciteit, Leverfalen, Nodulaire regeneratieve hyperplasie, Portale hypertensie
	Zelden	Nierfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag, Pruritus, Alopecia, Nagelaandoening, Palmoplantair erythrodermie-syndroom, Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Musculoskeletale pijn, Artralgie, Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid, Pyrexie, Asthenie
	Vaak	Perifeer oedeem, Rillingen
	Soms	Extravasatie op de injectieplaats
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Infusiegerelateerde reacties
	Soms	Bestralingsgerelateerde pneumonitis

Tabel 3 geeft de samengevoegde data weer van de totale behandelingsperiode in de onderzoeken naar gemetastaseerde borstkanker (N = 1.871; mediane aantal cycli van trastuzumab-emtansine was 10) en KATHERINE (N = 740; mediane aantal cycli van trastuzumab-emtansine was 14).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Trombocytopenie

Trombocytopenie, of verlaagd aantal trombocyten, werd gemeld bij 24,9% van de patiënten in klinische onderzoeken in gemetastaseerde borstkanker met trastuzumab-emtansine en was de meest voorkomende bijwerking die leidde tot het staken van de behandeling (2,6%). Trombocytopenie werd gemeld bij 28,6% van de patiënten met vroege borstkanker in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine en was de meest gemelde bijwerking voor alle graden en graad ≥ 3 , alsook de meest gemelde bijwerking die leidde tot het staken van de behandeling (4,2%), dosisonderbreking en dosisverlaging. De meeste patiënten hadden voorvallen van graad 1 of 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), met het dieptepunt op dag 8. In het algemeen verbeterde dit naar graad 0 of 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) ten tijde van de volgende geplande dosis. In klinische onderzoeken waren de incidentie en ernst van trombocytopenie hoger bij Aziatische patiënten. Onafhankelijk van het ras was de incidentie van voorvallen van graad 3 of 4 ($< 50.000/\text{mm}^3$) 8,7% bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die werden behandeld met trastuzumab-emtansine en 5,7% bij patiënten met vroege borstkanker. Voor dosisaanpassingen bij trombocytopenie, zie rubriek 4.2 en 4.4.

Bloedingen

Hemorragische voorvallen werden gemeld bij 34,8% van de patiënten met gemetastaseerde borstkanker in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine en de incidentie van ernstige hemorragische voorvallen (graad ≥ 3) was 2,2%. Hemorragische voorvallen werden gemeld in bij 29,2% van de patiënten met vroege borstkanker en de incidentie van ernstige hemorragische voorvallen (graad ≥ 3) was 0,4%, waaronder één voorval van graad 5. In sommige van de waargenomen gevallen hadden de patiënten trombocytopenie of kregen de patiënten ook anticoagulantia of antitrombocytenbehandeling; in andere gevallen waren er geen andere bekende risicofactoren. Gevallen van bloedingen met fatale afloop zijn waargenomen bij zowel patiënten met gemetastaseerde borstkanker als vroege borstkanker.

Verhoogde transaminasespiegels (ASAT/ALAT)

In klinische onderzoeken is een toename van de concentraties serumtransaminasen (graad 1-4) waargenomen tijdens behandeling met trastuzumab-emtansine (zie rubriek 4.4). De verhogingen in transaminasespiegels waren in het algemeen van voorbijgaande aard. Een cumulatief effect van trastuzumab-emtansine op transaminasespiegels is waargenomen en over het algemeen trad herstel op als de behandeling werd gestaakt. Verhoogde transaminasespiegels werden gemeld bij 24,2% van de patiënten met gemetastaseerde borstkanker in klinische onderzoeken. Verhoogde ASAT en ALAT van graad 3 of 4 werden gemeld bij respectievelijk 4,2% en 2,7% van de patiënten met gemetastaseerde borstkanker en deed zich meestal voor tijdens de vroege behandelingscycli (1-6). Verhoogde transaminasespiegels werden gemeld bij 32,6% van de patiënten met vroege borstkanker. Verhoogde transaminasespiegels van graad 3 of 4 werden gemeld bij 1,6% van de patiënten met vroege borstkanker. Over het algemeen waren de hepatische voorvallen van graad ≥ 3 niet geassocieerd met een slechte klinische uitkomst; daaropvolgende follow-up waarden hadden de neiging verbetering te vertonen naar een bereik waardoor de patiënt in het onderzoek kon blijven en studiemedicatie kon blijven ontvangen met dezelfde of een verlaagde dosis. Er werd geen relatie waargenomen tussen de blootstelling aan trastuzumab-emtansine (AUC), de maximale serumconcentratie van trastuzumab-emtansine ($C_{\max}$), de totale blootstelling aan trastuzumab (AUC) of de $C_{\max}$ van DM1 en verhogingen in transaminasespiegels. Voor dosisaanpassingen in het geval van verhoogde transaminasespiegels, zie rubriek 4.2 en 4.4.

Linkerventrikeldisfunctie

Linkerventrikeldisfunctie werd gemeld bij 2,2% van de patiënten met gemetastaseerde borstkanker in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine. De meeste voorvallen betroffen een asymptomatische LVEF-daling van graad 1 of 2. Voorvallen van graad 3 of 4 werden gemeld bij 0,4% van de patiënten met gemetastaseerde borstkanker. In een observationeel onderzoek (BO39807), waarbij patiënten met gemetastaseerde borstkanker met een LVEF-aanvangswaarde van 40-49% startten met trastuzumab-emtansine, had ongeveer 22% (7 van de 32) van de patiënten met gemetastaseerde borstkanker een LVEF-afname van $> 10\%$ ten opzichte van de beginwaarde en/of CHF; de meerderheid van deze patiënten had andere cardiovasculaire risicofactoren.

Linkerventrikeldisfunctie kwam voor bij 3,0% van de patiënten met vroege borstkanker, waarbij graad 3 bij 0,5% van de patiënten voorkwam en geen voorvallen van een hogere graad. Voor dosisaanpassingen in geval van LVEF-daling zie Tabel 2 in rubriek 4.2 en rubriek 4.4.

Perifere neuropathie

Perifere neuropathie, voornamelijk graad 1 en overwegend sensorisch, werd gemeld in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine. Bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker was de totale incidentie van perifere neuropathie 29,0% en 8,6% voor graad ≥ 2 . Bij patiënten met vroege borstkanker was de totale incidentie van perifere neuropathie 32,0% en 10,1% voor graad ≥ 2 .

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties worden gekenmerkt door één of meer van de volgende symptomen: blozen, rillingen, pyrexie, dyspneu, hypotensie, piepende ademhaling, bronchospasme en tachycardie. Infusiegerelateerde reacties werden gemeld bij 4,0% van de patiënten met gemetastaseerde borstkanker in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine, waarbij zes voorvallen van graad 3 en geen voorvallen van graad 4 werden gemeld. Infusiegerelateerde reacties werden gemeld bij 1,6% van de patiënten met vroege borstkanker, waarbij geen voorvallen van graad 3 of 4 werden gemeld. Infusiegerelateerde reacties verdwenen in de loop van enkele uren tot een dag na het beëindigen van de infusie. Er werd in klinische onderzoeken geen dosisrelatie waargenomen. Voor dosisaanpassingen in het geval van infusiegerelateerde reacties, zie rubriek 4.2 en 4.4.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheid werd gemeld bij 2,6% van de patiënten met gemetastaseerde borstkanker in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine, waarbij één voorval van graad 3 en één van graad 4 werden gemeld. Overgevoeligheid werd gemeld bij 2,7% van de patiënten met vroege borstkanker, waarbij voorvallen van graad 3 bij 0,4% van de patiënten werd gemeld en geen voorvallen met een hogere graad. Over het algemeen waren de meeste overgevoeligheidsreacties licht of matig van ernst en verdwenen na behandeling. Voor dosisaanpassingen in het geval van overgevoeligheidsreacties, zie rubriek 4.2 en 4.4.

Immunogeniciteit

Zoals met alle therapeutische eiwitten bestaat er een kans op een immuunrespons tegen trastuzumab-emtansine. Een totaal van 1.243 patiënten uit zeven klinische onderzoeken werd op meerdere tijdpunten getest op door de behandeling ontstane antilichamen (*anti-drug antibodies*, ADA) tegen trastuzumab-emtansine. Na toediening van trastuzumab-emtansine testte 5,1% (64/1.243) van de patiënten positief voor anti-trastuzumab-emtansineantilichamen op één of meer tijdpunten na de toediening. In de fase I- en fase II-onderzoeken testte 6,4% (24/376) van de patiënten positief voor anti-trastuzumab-emtansineantilichamen. In het EMILIA-onderzoek (TDM4370g/BO21977) testte 5,2% (24/466) van de patiënten positief voor anti-trastuzumab-emtansineantilichamen, waarbij 13 ook positief waren voor neutraliserende antilichamen. In het KATHERINE-onderzoek (BO27938) testte 4,0% (16/401) van de patiënten positief voor anti-trastuzumab-emtansineantilichamen, waarbij 5 ook positief waren voor neutraliserende antilichamen. Omdat antilichamen tegen het geneesmiddel weinig voorkomen, is het effect van deze antilichamen op de farmacokinetiek, farmacodynamiek, veiligheid en/of werkzaamheid van trastuzumab-emtansine onbekend.

Extravasatie

Reacties die secundair zijn aan extravasatie zijn waargenomen in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine. Deze reacties waren meestal licht of matig ernstig en omvatten erytheem, gevoeligheid, huidirritatie, pijn of zwelling op de infusieplaats. Deze reacties zijn vaker waargenomen binnen 24 uur na de infusie. Na het op de markt brengen zijn incidentele gevallen van epidermale schade of necrose na extravasatie waargenomen binnen enkele dagen tot weken na de infusie. Een specifieke behandeling van trastuzumab-emtansine-extravasatie is op dit moment onbekend (rubriek 4.4).

Laboratoriumafwijkingen

Tabel 4 en 5 geven de laboratoriumafwijkingen weer die werden waargenomen bij patiënten die met trastuzumab-emtansine werden behandeld in de klinische onderzoeken TDM4370g/BO21977/EMILIA en BO27938/KATHERINE.

Tabel 4 Laboratoriumafwijkingen waargenomen bij patiënten die met trastuzumab-emtansine werden behandeld in onderzoek TDM4370g/BO21977/EMILIA

Parameter	Trastuzumab-emtansine (n = 490)		
	Alle graden (%)	Graad 3 (%)	Graad 4 (%)
Lever			
Verhoogd bilirubine	21	< 1	0
Verhoogd ASAT	98	8	< 1
Verhoogd ALAT	82	5	< 1
Hematologie			
Verlaagd aantal trombocyten	85	14	3
Verlaagd hemoglobine	63	5	1
Verlaagd aantal neutrofielen	41	4	< 1
Kalium			
Verlaagd kalium	35	3	< 1

Tabel 5 Laboratoriumafwijkingen waargenomen bij patiënten die met trastuzumab-emtansine werden behandeld in onderzoek BO27938/KATHERINE

Parameter	Trastuzumab-emtansine (n=740)		
	Alle graden (%)	Graad 3 (%)	Graad 4 (%)
Lever			
Verhoogd bilirubine	11	0	0
Verhoogd ASAT	79	≤ 1	0
Verhoogd ALAT	55	< 1	0
Hematologie			
Verlaagd aantal trombocyten	51	4	2
Verlaagd hemoglobine	31	1	0
Verlaagd aantal neutrofielen	24	1	0
Kalium			
Verlaagd kalium	26	2	< 1

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen bekend antidotum voor een overdosis trastuzumab-emtansine. In geval van overdosering dient de patiënt zorgvuldig te worden gecontroleerd op symptomen van bijwerkingen en dient een gepaste symptomatische behandeling te worden gestart. Er zijn gevallen van overdosering met

trastuzumab-emtansine gemeld, de meeste geassocieerd met trombocytopenie, en er was één sterfgeval. In het fatale geval kreeg de patiënt foutief 6 mg/kg trastuzumab-emtansine en stierf de patiënt ongeveer 3 weken na de overdosis; een causaal verband met trastuzumab-emtansine werd niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, HER2-remmers, ATC-code: L01FD03

Werkingsmechanisme

Kadcyla, trastuzumab-emtansine, is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat gericht tegen HER2. Dit conjugaat bevat het gehumaniseerde anti-HER2-IgG1, trastuzumab, covalent gebonden aan de microtubulineremmer DM1 (een maytansinederivaat) middels de stabiele thio-etherkoppeling MCC (4-[N-maleïmidomethyl]-cyclohexaan-1-carboxylaat). Emtansine verwijst naar het MCC-DM1-complex. Met ieder molecuul trastuzumab zijn gemiddeld 3,5 DM1-moleculen geconjugueerd.

Conjugatie van DM1 met trastuzumab verleent het cytotoxische middel selectiviteit voor tumorcellen die HER2 tot overexpressie brengen waardoor de directe intracellulaire afgifte van DM1 aan kwaadaardige cellen wordt verhoogd. Na binding aan HER2 ondergaat trastuzumab-emtansine receptorgemedieerde internalisatie en daaropvolgend lysosomale afbraak, hetgeen leidt tot afgifte van DM1-bevattende cytotoxische katabolieten (voornamelijk lysine-MCC-DM1).

Trastuzumab-emtansine heeft de werkingsmechanismen van zowel trastuzumab als DM1:

- Trastuzumab-emtansine bindt, net als trastuzumab, aan domein IV van het extracellulaire domein (ECD) van HER2, alsook aan Fcγ-receptoren en complement C1q. Bovendien remt trastuzumab-emtansine, net als trastuzumab, het afwerpen van het HER2-ECD en de signalering via de fosfatidylinositol-3-kinase (PI3-K)-route en medieert het de antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (ADCC) in humane borstkankercellen die HER2 tot overexpressie brengen.
- DM1, de cytotoxische component van trastuzumab-emtansine, bindt aan tubuline. Door tubulinepolymerisatie te remmen zorgen zowel DM1 als trastuzumab-emtansine ervoor dat cellen worden stopgezet in de G2/M-fase van de celcyclus, wat uiteindelijk leidt tot apoptotische celdood. Resultaten uit in-vitrocytotoxiciteitstesten tonen aan dat DM1 20-200 keer zo krachtig is als taxanen en vinca-alkaloïden.
- De MCC-koppeling is zodanig ontworpen dat systemische afgifte wordt beperkt en de gerichte afgifte van DM1 wordt verhoogd. Dit is aangetoond middels de detectie van zeer lage niveaus van vrij DM1 in plasma.

Klinische werkzaamheid

Vroege borstkanker

BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) was een gerandomiseerd, multicenter, open-label onderzoek bij 1.486 patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker met een invasieve resttumor (patiënten die geen pathologisch complete respons (pCR) hadden) in de borst en/of okselklieren na het afronden van preoperatieve, systemische behandeling, waaronder chemotherapie en HER2-gerichte therapie.

Patiënten kunnen zijn behandeld met meer dan een HER2-gerichte therapie. Patiënten ontvingen gelijktijdig bestraling en/of hormonale behandeling volgens lokale richtlijnen naast hun onderzoeksmedicatie. Monsters van de tumor in de borst waren noodzakelijk om HER2-overexpressie, gedefinieerd als een IHC-score van 3+ of ISH-amplificatieratio $\geq 2,0$ vastgesteld door een centraal laboratorium, aan te tonen. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar behandeling met trastuzumab of trastuzumab-emtansine. Randomisatie was gestratificeerd op grond van klinisch stadium op het moment van diagnose (operabel versus inoperabel), hormoonreceptorstatus, preoperatieve HER2-gerichte therapie (trastuzumab, trastuzumab plus additionele HER2-gerichte middelen) en pathologische klierstatus beoordeeld na preoperatieve behandeling.

Een dosis van 3,6 mg/kg trastuzumab-emtansine werd intraveneus op dag 1 van een 21-daagse cyclus gegeven. Een dosis van 6 mg/kg trastuzumab werd intraveneus op dag 1 van een 21-daagse cyclus gegeven. Patiënten werden behandeld met trastuzumab-emtansine of trastuzumab gedurende 14 cycli in totaal, behalve bij terugkeer van ziekte, intrekken van de toestemming of als er sprake was van onacceptabele toxiciteit, afhankelijk van wat eerst optrad. Patiënten die stopten met trastuzumab-emtansine konden de totale geplande behandelduur van 14 cycli van HER2-gerichte therapie afronden met trastuzumab, indien geschikt op basis van toxiciteitsoverwegingen en beoordeling van de onderzoeker.

Het primaire werkzaamheidseindpunt van het onderzoek was *invasive disease-free survival* (IDFS). IDFS werd gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste moment van terugkeer van ipsilaterale invasieve borstkanker, terugkeer van ipsilaterale lokale of regionale borstkanker, teruggekeerde ziekte op afstand, contralaterale invasieve borstkanker, of overlijden ongeacht de oorzaak. Additionele eindpunten waren onder andere IDFS met een tweede primaire tumor anders dan mammacarcinoom, ziektevrije overleving (DFS), totale overleving (OS) en *distant recurrence-free interval* (DRFI).

Demografische gegevens van de patiënten en tumorkenmerken op baseline waren vergelijkbaar tussen de behandelarmen. De mediane leeftijd was ongeveer 49 jaar (van 23 tot 80 jaar), 72,8% was blank, 8,7% was Aziatisch en 2,7% was zwart of Afro-Amerikaans. Alle patiënten waren vrouw, op 5 na: 3 mannen werden geïnccludeerd in de trastuzumab-arm en 2 in de trastuzumab-emtansine-arm. In Noord-Amerika werd 22,5% van de patiënten geïnccludeerd, 54,2% in Europa en 23,3% in de rest van de wereld. Tumorprognostische karakteristieken, waaronder hormoonreceptorstatus (positief: 72,3%, negatief: 27,7%), klinisch stadium op het moment van diagnose (inoperabel: 25,3%, operabel: 74,8%) en pathologische klierstatus beoordeeld na preoperatieve behandeling (klierpositief: 46,4%, kliemnegatief of niet beoordeeld: 53,6%) waren vergelijkbaar tussen de behandelarmen.

De meerderheid van de patiënten (76,9%) had een antracyclinebevattend neoadjuvant chemotherapieregime ontvangen. Bij 19,5% van de patiënten was een andere HER2-gerichte therapie onderdeel van de neoadjuvante behandeling naast trastuzumab en 93,8% van deze patiënten ontving pertuzumab. Alle patiënten hadden een taxaan als onderdeel van de neoadjuvante chemotherapie gekregen.

Een significante verbetering van IDFS werd waargenomen op het moment van de primaire analyse bij patiënten die trastuzumab-emtansine ontvingen, vergeleken met trastuzumab, zie Tabel 6.

De finale beschrijvende IDFS-analyse werd uitgevoerd toen 385 IDFS-voorvallen waren waargenomen en toonde resultaten die consistent zijn met de primaire analyse (HR = 0,54; 95%-BI: 0,44 - 0,66), zie figuur 1. De tweede tussentijdse OS-analyse werd uitgevoerd na een mediane follow-up van 101 maanden en toonde een statistisch significante verbetering in OS aan bij patiënten die trastuzumab-emtansine kregen ten opzichte van patiënten die trastuzumab kregen (niet-gestratificeerde HR = 0,66; 95%-BI: 0,51 - 0,87; $p = 0,0027$). Zie tabel 6 en figuur 2.

Tabel 6 Samenvatting van de werkzaamheid in onderzoek BO27938 (KATHERINE)

	Trastuzumab n = 743	Trastuzumab- emtansine n = 743
Primair eindpunt		
Invasive disease-free survival (IDFS)^{1,3}		
Aantal (%) patiënten met voorval	165 (22,2%)	91 (12,2%)
HR [95%-BI]	0,50 [0,39; 0,64]	
p-waarde (log-ranktoets, ongestratificeerd)	< 0,0001	
3-jaars voorvalvrij-percentage ² % [95%-BI]	77,02 [73,78; 80,26]	88,27 [85,81; 90,72]
Secundaire eindpunten³		
Totale overleving (OS)⁴		
Aantal (%) patiënten met voorval	126 (17,0%)	89 (12,0%)
HR [95%-BI]	0,66 [0,51; 0,87]	
p-waarde (log-ranktoets, ongestratificeerd)	0,0027	
7-jaars overlevingspercentage ² , % [95%-BI]	84,4 [81,58; 87,16]	89,1 [86,71; 91,42]
IDFS waaronder tweede primaire tumor anders dan mammacarcinoom^{1,5}		
Aantal (%) patiënten met voorval	167 (22,5%)	95 (12,8%)
HR [95%-BI]	0,51 [0,40; 0,66]	
p-waarde (log-ranktoets, ongestratificeerd)	< 0,0001	
3 jaars voorvalvrij-percentage ² % [95%-BI]	76,9 [73,65; 80,14]	87,7 [85,15; 90,18]
Ziektevrije overleving (DFS)^{1,5}		
Aantal (%) patiënten met voorval	167 (22,5%)	98 (13,2%)
HR [95%-BI]	0,53 [0,41; 0,68]	
p-waarde (log-ranktoets, ongestratificeerd)	< 0,0001	
3-jaars voorvalvrij-percentage ² % [95%-BI]	76,9 [73,65; 80,14]	87,41 [84,88; 89,93]
Distant recurrence-free interval (DRFI)^{1,5}		
Aantal (%) patiënten met voorval	121 (16,3%)	78 (10,5%)
HR [95%-BI]	0,60 [0,45; 0,79]	
p-waarde (log-ranktoets, ongestratificeerd)	0,0003	
3-jaars voorvalvrij-percentage ² % [95%-BI]	83,0 [80,10; 85,92]	89,7 [87,37; 92,01]

Afkortingen: HR = Hazardratio; BI = betrouwbaarheidsinterval

¹ Data van de primaire analyse

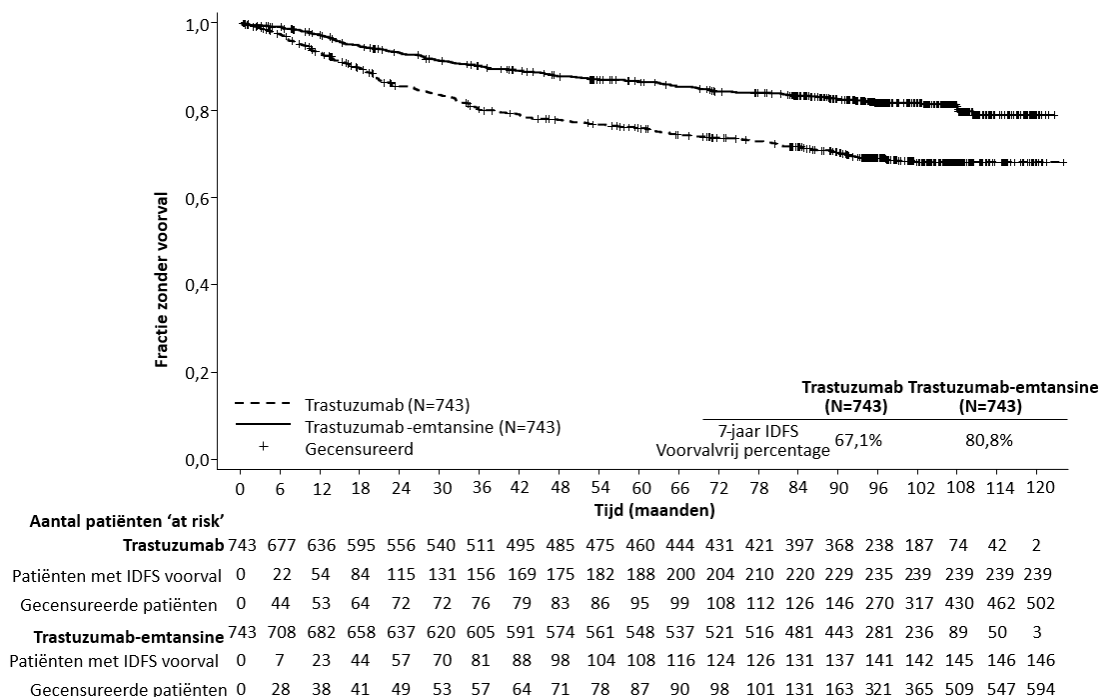
² 3-jaars voorvalvrij-percentage en 7-jaars overlevingspercentage afgeleid van Kaplan-Meier-schattingen

³ Hiërarchische toetsing toegepast voor IDFS en OS

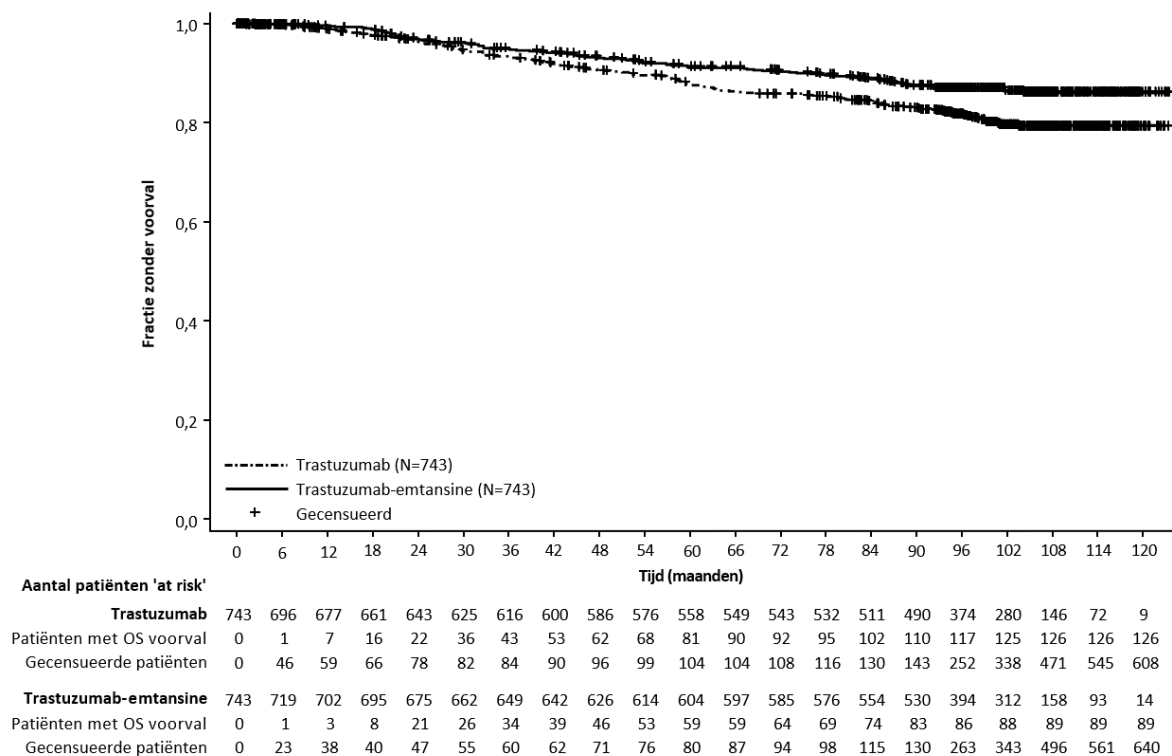
⁴ Data van tweede tussentijdse OS-analyse

⁵ Deze secundaire eindpunten zijn niet gecorrigeerd voor multiplicititeit

Figuur 1 Kaplan-Meier-curve van *invasive disease-free survival* in KATHERINE (bijgewerkte analyse)



Figuur 2 Kaplan-Meier curve van *overall survival* in KATHERINE (bijgewerkte analyse)



In KATHERINE werd voor IDFS een consistent behandelvoordeel met trastuzumab-emtansine waargenomen in alle vooraf gespecificeerde subgroepen die geanalyseerd werden, wat de algehele resultaten bevestigt.

Gemetastaseerde borstkanker

TDM4370q/BO21977 (EMILIA)

Een gerandomiseerd, multicenter, internationaal, open-label klinisch fase III-onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met HER2-positieve, niet-reseceerbare, lokaal gevorderde borstkanker of gemetastaseerde borstkanker die eerder een op taxaan en trastuzumab gebaseerde behandeling hadden gekregen, inclusief patiënten die eerdere adjuvante behandeling hadden gekregen met trastuzumab en een taxaan maar bij wie de ziekte tijdens of binnen zes maanden na het voltooien van de adjuvante behandeling is teruggekeerd. Alleen patiënten met een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status van 0 of 1 kwamen in aanmerking. Voorafgaand aan inclusie moest centraal worden bevestigd dat borsttumormonsters HER2-positief waren, gedefinieerd als een ICH-score van 3+ of genamplificatie met behulp van ISH. Patiënt- en tumorenmerken bij aanvang van het onderzoek waren goed in evenwicht tussen de behandelgroepen. Patiënten met behandelde hersenmetastasen kwamen in aanmerking voor deelname als ze geen behandeling nodig hadden voor het beheersen van de symptomen. Bij patiënten die waren gerandomiseerd naar trastuzumab-emtansine was de mediane leeftijd 53 jaar, waren de meeste patiënten vrouwelijk (99,8%), waren de meesten blank (72%) en had 57% oestrogeenreceptor- en/of progesteronreceptorpositieve ziekte. In het onderzoek werden de veiligheid en werkzaamheid van trastuzumab-emtansine vergeleken met die van lapatinib plus capecitabine. Een totaal van 991 patiënten werd als volgt gerandomiseerd naar trastuzumab-emtansine of lapatinib plus capecitabine:

- Trastuzumab-emtansinearm: trastuzumab-emtansine 3,6 mg/kg, intraveneus gedurende 30-90 minuten op dag 1 van een cyclus van 21 dagen;
- Controlearm (lapatinib plus capecitabine): lapatinib 1.250 mg/dag, oraal, eenmaal per dag in een cyclus van 21 dagen plus capecitabine 1.000 mg/m² oraal, tweemaal per dag op dag 1-14 van een cyclus van 21 dagen.

De co-primaire werkzaamheidseindpunten van het onderzoek waren progressievrije overleving (PFS), zoals vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) en totale overleving (OS) (zie Tabel 7 en Figuur 3 en 4).

De tijd tot symptoomprogressie, zoals gedefinieerd aan de hand van een verlaging van 5 punten in de score die is afgeleid van de *Trials Outcome Index-Breast* (TOI-B)-subschaal van de *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life* (FACT-B QoL)-vragenlijst, werd ook bepaald tijdens het klinische onderzoek. Een verandering van 5 punten in de TOI-B wordt beschouwd als klinisch significant. Kadcyła verlengde de door de patiënt gerapporteerde tijd tot symptoomprogressie tot 7,1 maanden vergeleken met 4,6 maanden voor de controlearm (Hazard ratio 0,796 (0,667; 0,951); p-waarde 0,0121). De gegevens komen uit een open-label onderzoek en er kunnen geen harde conclusies uit worden getrokken.

Tabel 7 Samenvatting van de werkzaamheid in onderzoek TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + capecitabine n = 496	Trastuzumab- emtansine n = 495
Primaire eindpunten		
Door een IRC vastgestelde progressievrije overleving (PFS)		
Aantal (%) patiënten met voorval	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Mediane duur van de PFS (maanden)	6,4	9,6
Hazardratio (gestratificeerd*)	0,650	
95% BI voor hazardratio	(0,549; 0,771)	
p-waarde (log-ranktest, gestratificeerd*)	< 0,0001	
Totale overleving (OS)**		
Aantal (%) patiënten overleden	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Mediane duur van de overleving (maanden)	25,1	30,9
Hazardratio (gestratificeerd*)	0,682	
95% BI voor hazardratio	(0,548; 0,849)	
p-waarde (log-ranktest*)	0,0006	
Belangrijkste secundaire eindpunten		
Door de onderzoeker vastgestelde PFS		
Aantal (%) patiënten met voorval	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Mediane duur van de PFS (maanden)	5,8	9,4
Hazardratio (95% BI)	0,658 (0,560; 0,774)	
p-waarde (log-ranktest*)	< 0,0001	
Objectieve-responspercentage (ORR)		
Patiënten met meetbare ziekte	389	397
Aantal patiënten met OR (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Verschil (95% BI)	12,7% (6,0; 19,4)	
p-waarde (Mantel-Haenszel-chi- kwadraattoets*)	0,0002	
Duur van de objectieve respons (maanden)		
Aantal patiënten met OR	120	173
Mediaan (95% BI)	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

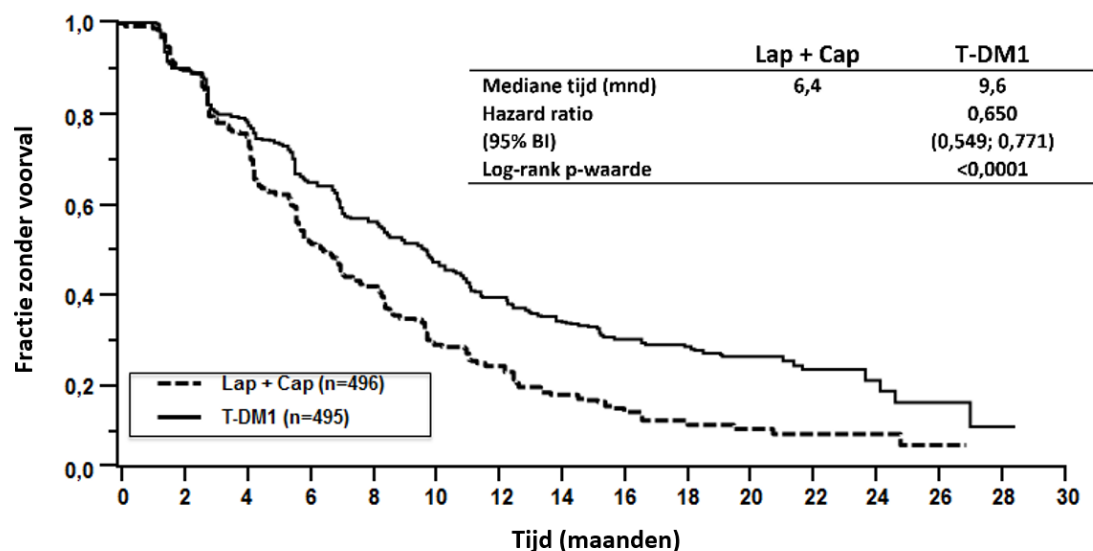
OS: totale overleving; PFS: progressievrije overleving; ORR: objectieve-responspercentage; OR: objectieve respons; IRC: onafhankelijke beoordelingscommissie; HR: hazardratio; BI: betrouwbaarheidsinterval

* Gestratificeerd aan de hand van: wereldregio (Verenigde Staten, West-Europa, overig), aantal eerdere chemotherapeutische regimes voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte (0-1 vs. > 1), en viscerale vs. niet-viscerale ziekte.

** De tussentijdse analyse voor OS werd uitgevoerd toen 331 voorvallen waren waargenomen. Omdat bij deze analyse de werkzaamheidsgrens werd overschreden, wordt deze beschouwd als de definitieve analyse.

In de subgroep van patiënten bij wie de ziekten binnen 6 maanden na het voltooien van de adjuvante behandeling terugviel en die geen eerdere systemische antikankertherapie voor gemetastaseerde ziekte hadden gekregen (n = 118) werd een behandelvoordeel gezien; hazard ratio's voor PFS en OS waren respectievelijk 0,51 (95% BI: 0,30; 0,85) en 0,61 (95% BI: 0,32; 1,16). De mediane PFS en OS voor de trastuzumab-emtansinegroep waren respectievelijk 10,8 maanden en niet bereikt, vergeleken met respectievelijk 5,7 maanden en 27,9 maanden voor de lapatinib-plus-capecitabinegroep.

Figuur 3 Kaplan-Meiercurve van door een IRC vastgestelde progressievrije overleving



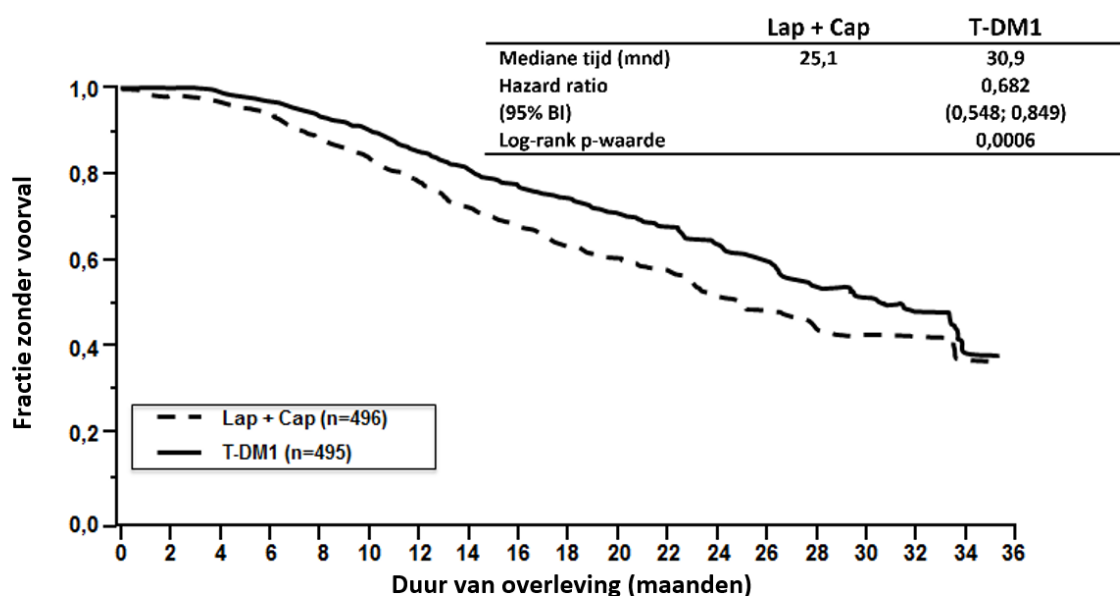
Aantal patiënten 'at risk':

Lap + Cap	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

T-DM1: trastuzumab-emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine; IRC: onafhankelijke beoordelingscommissie

Hazard ratio is vastgesteld gebaseerd op een gestratificeerd Cox-model; p-waarde is vastgesteld op basis van een gestratificeerde log-ranktest

Figuur 4 Kaplan-Meiercurve van de totale overleving



Aantal patiënten 'at risk':

Lap + Cap	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5

T-DM1: trastuzumab-emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine

Hazard ratio is vastgesteld op basis van een gestratificeerd Cox-model; p-waarde is vastgesteld op basis van een gestratificeerde log-ranktest

In onderzoek TDM4370g/BO21977 werd een consistent behandelvoordeel van trastuzumab-emtansine gezien bij de meerderheid van de onderzochte, vooraf gespecificeerde subgroepen, hetgeen de robuustheid van het totale resultaat ondersteunt. In de subgroep van patiënten met hormoonreceptornegatieve ziekte (n = 426) waren de hazard ratio's voor PFS en OS respectievelijk 0,56 (95% BI: 0,44; 0,72) en 0,75 (95% BI: 0,54; 1,03). In de subgroep van patiënten met hormoonreceptorpositieve ziekte (n = 545) waren de hazard ratio's voor PFS en OS respectievelijk 0,72 (95% BI: 0,58; 0,91) en 0,62 (95% BI: 0,46; 0,85).

In de subgroep van patiënten met niet-meetbare ziekte (n = 205), gebaseerd op beoordelingen door een IRC, waren de hazard ratio's voor PFS en OS respectievelijk 0,91 (95% BI: 0,59; 1,42) en 0,96 (95% BI: 0,54; 1,68). Bij patiënten van ≥ 65 jaar oud (n = 138 in beide behandelarmen samen) waren de hazard ratio's voor progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) respectievelijk 1,06 (95% BI: 0,68; 1,66) en 1,05 (95% BI: 0,58; 1,91). Bij patiënten van 65 tot en met 74 jaar (n = 113), gebaseerd op beoordelingen door een IRC, waren de hazard ratio's voor PFS en OS respectievelijk 0,88 (95% BI: 0,53; 1,45) en 0,74 (95% BI: 0,37; 1,47). Voor patiënten van 75 jaar en ouder, gebaseerd op beoordelingen door een IRC, waren de hazard ratio's voor PFS en OS respectievelijk 3,51 (95% BI: 1,22; 10,13) en 3,45 (95% BI: 0,94; 12,65). In de subgroep van patiënten van 75 jaar en ouder werd geen voordeel voor PFS of OS aangetoond, maar de groep was te klein (n = 25) om definitieve conclusies te kunnen trekken.

In de beschrijvende follow-up totale overlevingsanalyse was de hazard ratio 0,75% (95% BI: 0,64; 0,88). De mediane duur van de totale overleving was 29,9 maanden in de trastuzumab-emtansinearm vergeleken met 25,9 maanden in de lapatinib plus capecitabinearm. Op het moment van de beschrijvende follow-up totale overlevingsanalyse was in totaal 27,4% van de patiënten overgestapt van de lapatinib plus capecitabinearm naar de trastuzumab-emtansinearm. In een gevoeligheidsanalyse waarbij patiënten op het moment van overstappen werden gecensureerd was de hazard ratio 0,69 (95% BI: 0,59; 0,82). De resultaten van deze beschrijvende follow-up analyse zijn consistent met de bevestigende totale overlevingsanalyse.

TDM4450g

In een gerandomiseerd, multicenter, open-label fase II-onderzoek werden de effecten geëvalueerd van trastuzumab-emtansine versus trastuzumab plus docetaxel bij patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die geen eerdere chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte hadden gekregen. Patiënten werden gerandomiseerd naar 3-wekelijks intraveneus 3,6 mg/kg trastuzumab-emtansine (n = 67), of naar een intraveneuze oplaaddosis van 8 mg/kg trastuzumab, gevolgd door 3-wekelijks intraveneus 6 mg/kg plus 75-100 mg/m² intraveneus docetaxel elke 3 weken (n = 70).

Het primaire eindpunt was de door de onderzoeker vastgestelde progressievrije overleving (PFS). De mediane PFS was 9,2 maanden in de trastuzumab-plus-docetaxelarm en 14,2 maanden in de trastuzumab-emtansinearm (hazard ratio 0,59; p = 0,035), met een mediane follow-up van ongeveer 14 maanden in beide armen. Het objectieve-responspercentage (ORR) bedroeg 58,0% met trastuzumab plus docetaxel en 64,2% met trastuzumab-emtansine. De mediane duur van de respons werd niet bereikt met trastuzumab-emtansine en bedroeg 9,5 maanden in de controlearm.

TDM4374g

In een eenarmige open-label fase II-onderzoek werden de effecten geëvalueerd van trastuzumab-emtansine bij patiënten met HER2-positieve ongeneeslijke lokaal gevorderde borstkanker of gemetastaseerde borstkanker. Alle patiënten waren eerder behandeld met op HER2 gerichte behandelingen (trastuzumab en lapatinib), en chemotherapie (antracycline, taxaan en capecitabine) in een neoadjuvante, adjuvante, lokaal gevorderde of gemetastaseerde setting. Het mediane aantal antikankermiddelen dat patiënten hadden gekregen in alle settings bedroeg 8,5 (spreiding 5-19), en in het kader van gemetastaseerde ziekte was dit aantal 7,0 (spreiding 3-17), inclusief alle middelen die waren bedoeld voor de behandeling van borstkanker.

Patiënten (n = 110) kregen elke 3 weken intraveneus 3,6 mg/kg trastuzumab-emtansine totdat ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optrad.

De belangrijkste werkzaamheidsanalyses bestonden uit ORR, gebaseerd op een onafhankelijke radiologische beoordeling, en duur van de objectieve respons. De ORR was 32,7% (95% BI: 24,1; 42,1), n = 36 responders, aan de hand van zowel beoordeling door een IRC als de onderzoeker. De mediane duur van de respons aan de hand van beoordeling door een IRC werd niet bereikt (95% BI: 4,6 maanden tot niet te bepalen).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met trastuzumab-emtansine in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische populatieanalyse wees geen verschil uit voor blootstelling aan trastuzumab-emtansine op basis van ziektestatus (adjuvant versus gemetastaseerde setting).

Absorptie

Trastuzumab-emtansine wordt intraveneus toegediend. Er is geen onderzoek uitgevoerd met andere toedieningswegen.

Distributie

Patiënten in het TDM4370g/BO21977-onderzoek en BO29738-onderzoek die elke 3 weken intraveneus 3,6 mg/kg trastuzumab-emtansine kregen, hadden een gemiddelde maximale serumconcentratie (C_{max}) van respectievelijk 83,4 ($\pm$ 16,5) μ g/ml en 72,6 ($\pm$ 24,3) μ g/ml trastuzumab-emtansine tijdens cyclus 1. Gebaseerd op de FK-populatieanalyse was het centrale verdelingsvolume van trastuzumab-emtansine na intraveneuze toediening 3,13 l en benaderde dit het plasmavolume.

Biotransformatie (trastuzumab-emtansine en DM1)

Verwacht wordt dat trastuzumab-emtansine deconjugatie en katabolisme ondergaat door middel van proteolyse in cellulaire lysosomen.

In-vitro metabolismestudies met humane levermicrosomen suggereren dat DM1, een klein molecuulcomponent van trastuzumab-emtansine, hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en, in mindere mate, door CYP3A5. DM1 remde *in vitro* geen belangrijke CYP450-enzymen. In humaan plasma werden de trastuzumab-emtansine-katabolieten MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 en DM1 op lage niveaus gedetecteerd. *In vitro* was DM1 een substraat van P-glycoproteïne (P-gp).

Eliminatie

Gebaseerd op farmacokinetische populatieanalyse (FK-populatieanalyse) was, na intraveneuze toediening van trastuzumab-emtansine bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker, de klaring van trastuzumab-emtansine 0,68 l/dag en de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) ongeveer 4 dagen. Er werd geen accumulatie van trastuzumab-emtansine waargenomen na herhaalde intraveneuze toediening om de 3 weken.

Gebaseerd op FK-populatieanalyse werden lichaamsgewicht, albumine, som van de langste diameter van de doelwitlaesies aan de hand van Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), afgestoten extracellulaire domein (ECD) van HER2, concentraties van trastuzumab bij aanvang van het onderzoek, en aspartaataminotransferase (ASAT), geïdentificeerd als statistisch significante covariaten voor de FK-parameters van trastuzumab-emtansine. De grootte van het effect van deze

covariaten op de blootstelling aan trastuzumab-emtansine suggereert echter dat deze covariaten waarschijnlijk geen klinisch betekenisvol effect op de trastuzumab-emtansineblootstelling hebben. Bovendien toonde verkennende analyse aan dat de invloed van covariaten (d.w.z. nierfunctie, ras en leeftijd) op de farmacokinetiek van totaal trastuzumab en DM1 beperkt was en niet klinisch relevant. In niet-klinische onderzoeken worden trastuzumab-emtansinekatabolieten, waaronder DM1, Lys-MCC-DM1 en MCC-DM1, hoofdzakelijk uitgescheiden in de gal, met een minimale eliminatie in de urine.

Lineariteit/non-lineariteit

Trastuzumab-emtansine vertoonde, bij intraveneuze toediening elke 3 weken, een lineaire FK voor doses die varieerden van 2,4 tot 4,8 mg/kg; patiënten die doses lager dan of gelijk aan 1,2 mg/kg kregen, hadden een hogere klaring.

Ouderen

De FK-populatieanalyse toonde aan dat leeftijd geen invloed had op de FK van trastuzumab-emtansine. Er werd geen significant verschil waargenomen in de FK van trastuzumab-emtansine bij patiënten < 65 jaar (n = 577), patiënten van 65-75 jaar (n = 78) en patiënten > 75 jaar (n = 16).

Verminderde nierfunctie

Er is geen formeel FK-onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. De FK-populatieanalyse toonde aan dat creatinineklaring geen invloed heeft op de FK van trastuzumab-emtansine. De farmacokinetiek van trastuzumab-emtansine bij patiënten met een licht (creatinineklaring CL_{Cr} 60 t/m 89 ml/min, n = 254) of matig (CL_{Cr} 30 t/m 59 ml/min, n = 53) verminderde nierfunctie was vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie (CL_{Cr} ≥ 90 ml/min, n = 361). Farmacokinetische gegevens bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CL_{Cr} 15 t/m 29 ml/min) zijn beperkt (n = 1), en daarom kunnen geen aanbevelingen ten aanzien van de dosering worden gedaan.

Verminderde leverfunctie

Eliminatie van DM1 en DM1-bevattende katabolieten vindt met name plaats in de lever. Farmacokinetiek van trastuzumab-emtansine en DM1-bevattende katabolieten is beoordeeld na de toediening van 3,6 mg/kg trastuzumab-emtansine bij patiënten met gemetastaseerd HER2-positieve borstkanker met een normale leverfunctie (n = 10), een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh klasse A; n = 10) en een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh klasse B; n = 8).

- Plasmaconcentraties van DM1 en DM1-bevattende katabolieten (Lys-MCC-DM1 en MCC-DM1) waren laag en vergelijkbaar tussen patiënten met en zonder een verminderde leverfunctie.
- Bij patiënten met een licht en matig verminderde leverfunctie was systemische blootstelling (AUC) aan trastuzumab-emtansine tijdens cyclus 1 respectievelijk ongeveer 38% en 67% lager dan bij patiënten met een normale leverfunctie. Blootstelling (AUC) aan trastuzumab-emtansine tijdens cyclus 3 na herhaalde toediening bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie viel binnen de waarden die bij patiënten met een normale leverfunctie werden geobserveerd.

Er is geen formeel farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd en er werden geen FK-populatiegegevens verzameld bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh klasse C).

Andere speciale populaties

De FK-populatieanalyse toonde aan dat ras geen invloed bleek te hebben op de FK van trastuzumab-emtansine. Omdat de meeste patiënten in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine vrouwen waren, werd het effect van geslacht op de FK van trastuzumab-emtansine niet formeel geëvalueerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologie en/of farmacologie bij dieren

Toediening van trastuzumab-emtansine werd goed verdragen door ratten en apen bij doses tot respectievelijk maximaal 20 en 10 mg/kg, corresponderend met 2040 µg DM1/m² bij beide soorten, wat ongeveer gelijk is aan de klinische dosis trastuzumab-emtansine bij patiënten. In de GLP-toxiciteitsonderzoeken werden, met uitzondering van onomkeerbare perifere axonale toxiciteit (alleen waargenomen bij apen bij ≥ 10 mg/kg) en toxiciteit voor de geslachtsorganen (alleen waargenomen bij ratten bij 60 mg/kg), gedeeltelijk of volledig omkeerbare, dosisafhankelijke toxiciteiten vastgesteld in beide diersmodellen. De voornaamste toxiciteiten betroffen de lever (leverenzymverhogingen) bij ≥ 20 mg/kg en ≥ 10 mg/kg, het beenmerg (verminderd aantal trombocyten en witte bloedcellen)/hematologie bij ≥ 20 mg/kg en ≥ 10 mg/kg, en lymfoïde organen bij ≥ 20 mg/kg en ≥ 3 mg/kg, bij respectievelijk ratten en apen.

Mutageniciteit

DM1 was aneugeen of clastogeen in een *in-vivomicronucleustest* bij gebruik van een enkelvoudige dosis en rattenbeenmerg. Deze test was uitgevoerd met blootstellingen die vergelijkbaar waren met de gemiddelde maximale concentraties van DM1 die werden gemeten bij mensen die trastuzumab-emtansine toegediend kregen. DM1 was niet mutageen in een bacteriële omgekeerdmutatietest *in vitro* (Ames-test).

Verminderde vruchtbaarheid en teratogeniciteit

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren uitgevoerd om het effect van trastuzumab-emtansine te beoordelen. Echter, op basis van resultaten uit algemene toxiciteitsonderzoeken bij dieren, kunnen nadelige effecten op de vruchtbaarheid worden verwacht.

Er zijn geen specifieke embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken uitgevoerd bij dieren met trastuzumab-emtansine. In het klinische kader is ontwikkelingstoxiciteit van trastuzumab geïdentificeerd, hoewel deze niet werd voorspeld in het niet-klinische programma. Bovendien is ontwikkelingstoxiciteit van maytansine geïdentificeerd in niet-klinische onderzoeken, wat suggereert dat DM1, de microtubulineremmende, cytotoxische, maytansinoïdecomponent van trastuzumab-emtansine, op een vergelijkbare manier teratogeen en mogelijk embryotoxisch zal zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Barnsteenzuur
Natriumhydroxide
Sucrose
Polysorbaat 20

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd of verdund worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Glucose (5%)-oplossing dient niet worden gebruikt voor reconstitutie of verdunning, omdat deze aggregatie van het eiwit veroorzaakt.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

4 jaar.

Gereconstitueerde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van de gereconstitueerde oplossing is aangetoond voor maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, kunnen de gereconstitueerde injectieflacons maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard, mits gereconstitueerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden, en moeten daarna worden weggegooid.

Verdunde oplossing

De gereconstitueerde Kadcyła-oplossing, verdund in infuuszakken met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor infusie of natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%)-oplossing voor infusie is maximaal 24 uur stabiel bij 2 °C tot 8 °C, mits bereid onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Er kunnen bij bewaring deeltjes worden waargenomen indien verdund in 0,9% natriumchloride (zie rubriek 6.6).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kadcyła 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Kadcyła wordt geleverd in glazen type I-injectieflacons van 15 ml (100 mg) met een grijze stop van butylrubber die is gecoat met fluorharslaminaat en verzegeld met een aluminiumsluiting met een wit plastic flip-off-kapje.

Verpakking met 1 injectieflacon.

Kadcyła 160 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Kadcyła wordt geleverd in glazen type I-injectieflacons van 20 ml (160 mg) met een grijze stop van butylrubber die is gecoat met fluorharslaminaat en verzegeld met een aluminiumsluiting met een paars plastic flip-off-kapje.

Verpakking met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geschikte aseptische technieken dienen te worden gebruikt. Geschikte procedures voor de bereiding van chemotherapeutische geneesmiddelen dienen te worden gebruikt.

De gereconstitueerde Kadcyła-oplossing dient te worden verdund in polyvinylchloride (PVC)- of latex- en PVC-vrije polyolefine-infuuszakken.

Het gebruik van een ‘in-line’ polyethersulfon (PES)-filter van 0,20 of 0,22 micron is vereist voor de infusie wanneer het concentraat voor infusie wordt verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor infusie.

Om medicatiefouten te voorkomen is het belangrijk om de injectieflaconetiketten te controleren, om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel dat bereid wordt Kadcyła (trastuzumab-emtansine) is en niet een ander trastuzumab-bevattend product (bijv. trastuzumab of trastuzumab-deruxtecan).

Instructies voor reconstitutie

- Injectieflacon met 100 mg trastuzumab-emtansine: injecteer met een steriele injectiespuit langzaam 5 ml steriel water voor injectie in de injectieflacon.
- Injectieflacon met 160 mg trastuzumab-emtansine: injecteer met een steriele injectiespuit langzaam 8 ml steriel water voor injectie in de injectieflacon.
- Draai de injectieflacon voorzichtig rond totdat het poeder volledig is opgelost. Niet schudden.

De gereconstitueerde oplossing dient voorafgaand aan toediening visueel te worden onderzocht op deeltjesmateriaal en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing dient vrij te zijn van zichtbare deeltjes en helder tot enigszins opaalachtig. De kleur van de gereconstitueerde oplossing dient kleurloos tot bleekbruin te zijn. Niet gebruiken als de gereconstitueerde oplossing zichtbare deeltjes bevat, of troebel of verkleurd is.

Instructies voor verdunning

Bepaal het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing op basis van een dosis van 3,6 mg trastuzumab-emtansine/kg lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2):

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Totale toe te dienen dosis (lichaamsgewicht (kg) x dosis (mg/kg))}}{20 \text{ (mg/ml, concentratie van gereconstitueerde oplossing)}}$$

De gepaste hoeveelheid oplossing dient uit de injectieflacon te worden opgezogen en te worden toegevoegd aan een infuuszak die 250 ml natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%)-oplossing voor infusie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor infusie bevat. Glucose (5%)-oplossing mag niet worden gebruikt (zie rubriek 6.2). Natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%)-oplossing voor infusie kan worden gebruikt zonder een ‘in-line’ polyethersulfon (PES)-filter van 0,20 of 0,22 micron. Als natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor infusie wordt gebruikt voor de infusie, dan is een ‘in-line’ polyethersulfon (PES)-filter van 0,20 of 0,22 micron vereist. Zodra het infuus is bereid dient het onmiddellijk te worden toegediend. Het infuus tijdens bewaring niet invriezen of schudden.

Verwijdering

Het gereconstitueerde product bevat geen conserveringsmiddel en is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Voer alle ongebruikte oplossing af.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/885/001

EU/1/13/885/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 november 2013

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 17 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Zwitserland

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder komt de inhoud en uitvoering van het educatiemateriaal van Kadcylla (trastuzumab-emtansine) en een communicatieplan overeen met de nationale bevoegde instantie in de lidstaat voordat Kadcylla (trastuzumab-emtansine) wordt gelanceerd in elke lidstaat.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Kadcylla (trastuzumab-emtansine) en/of Herceptin (trastuzumab) kunnen voorschrijven, uitgeven of toedienen, parallel aan de lancering van Kadcylla (trastuzumab-emtansine), worden voorzien van een educatiepakket voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Dit educatiepakket voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moet het volgende bevatten:

- De samenvatting van de productkenmerken van Kadcylla (trastuzumab-emtansine)
- Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg bevat de volgende kernboodschappen:

1. Kadcylla (trastuzumab-emtansine) verschilt van andere trastuzumab-bevattende geneesmiddelen, zoals Herceptin (trastuzumab) of Enhertu (trastuzumab-deruxtecan), met verschillende werkzame stoffen die nooit door elkaar gebruikt mogen worden.
2. Kadcylla (trastuzumab-emtansine) is GEEN generieke versie van Herceptin (trastuzumab) en heeft andere eigenschappen, indicaties en doseringen.
3. Kadcylla (trastuzumab-emtansine) is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat dat het gehumaniseerd anti-HER2 IgG1-antilichaam trastuzumab en DM1, de microtubulineremmer maytansinoïde, bevat.
4. Vervang of combineer Kadcylla (trastuzumab-emtansine) niet door of met andere trastuzumab-bevattende geneesmiddelen, zoals Herceptin (trastuzumab) of Enhertu (trastuzumab-deruxtecan).
5. Dien Kadcylla (trastuzumab-emtansine) niet toe in combinatie met chemotherapie
6. Dien Kadcylla (trastuzumab-emtansine) niet toe in doses groter dan 3,6 mg/kg, eens per 3 weken
7. Indien een recept voor Kadcylla (trastuzumab-emtansine) elektronisch wordt uitgegeven, is het belangrijk om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel dat wordt voorgeschreven trastuzumab-emtansine is en geen ander trastuzumab-bevattend geneesmiddel, zoals Herceptin (trastuzumab) of Enhertu (trastuzumab-deruxtecan).
8. Zowel de fantasienaam Kadcylla (trastuzumab-emtansine) als de volledige generieke naam (trastuzumab-emtansine) moet worden gebruikt en bevestigd bij het voorschrijven, bereiden van de infusieoplossing en toediening van Kadcylla (trastuzumab-emtansine) aan patiënten. Er moet worden geverifieerd dat de generieke naam trastuzumab-emtansine is.
9. Om medicatiefouten te voorkomen is het belangrijk om de samenvatting van de productkenmerken te lezen en de etiketten van de buitenverpakking en de injectieflacons te controleren om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel dat bereid en toegediend wordt Kadcylla (trastuzumab-emtansine) is en niet een ander trastuzumab-bevattend geneesmiddel, zoals Herceptin (trastuzumab) of Enhertu (trastuzumab-deruxtecan).
10. Beschrijving van de belangrijkste verschillen tussen Roche-producten Kadcylla (trastuzumab-emtansine) en Herceptin en Herceptin subcutaan (trastuzumab) met betrekking tot de indicatie, dosering, toediening en verpakking.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kadcyla 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
trastuzumab-emtansine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg trastuzumab-
emtansine. Na reconstitutie bevat een injectieflacon van 5 ml oplossing 20 mg/ml trastuzumab-
emtansine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Barnsteenzuur, natriumhydroxide, sucrose, polysorbaat 20.

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Alleen voor België:

Excipients: Succinic acid, sodium hydroxide, sucrose, polysorbate 20.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon met 100 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

Toediening onder het toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaren is in het
gebruik van cytotoxische middelen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/885/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kadcyla 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
trastuzumab-emtansine
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kadcyla 160 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
trastuzumab-emtansine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 160 mg trastuzumab-
emtansine. Na reconstitutie bevat een injectieflacon van 8 ml oplossing 20 mg/ml trastuzumab-
emtansine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Barnsteenzuur, natriumhydroxide, sucrose, polysorbaat 20.

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Alleen voor België:

Excipients: Succinic acid, sodium hydroxide, sucrose, polysorbate 20.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon met 160 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

Toediening onder het toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaren is in het
gebruik van cytotoxische middelen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/885/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kadcyla 160 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
trastuzumab-emtansine
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

160 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Kadcyla 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie Kadcyla 160 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie trastuzumab-emtansine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend gaat krijgen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kadcyla en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kadcyla en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Kadcyla?

Kadcyla bevat de werkzame stof trastuzumab-emtansine, die bestaat uit twee gedeelten die aaneen zijn gekoppeld:

- trastuzumab - een monoklonaal antilichaam dat selectief bindt aan een antigeen (een doeleiwit), dat humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2) wordt genoemd. HER2 wordt in grote hoeveelheden op het oppervlak van sommige kankercellen gevonden, waar het de groei van de kankercellen stimuleert. Wanneer trastuzumab aan HER2 bindt, kan het de groei van kankercellen stoppen en ze daardoor doden;
- DM1 - een antikankerstof die actief wordt wanneer Kadcyla in de kankercel komt.

Waarvoor wordt Kadcyla gebruikt?

Kadcyla wordt gebruikt voor het behandelen van borstkanker bij volwassenen wanneer:

- de kankercellen veel HER2-eiwitten op het oppervlak hebben - uw arts zal uw kankercellen hierop testen;
- u eerder al het geneesmiddel trastuzumab en een geneesmiddel dat bekend staat als een taxaan heeft gekregen;
- de kanker zich heeft verspreid naar gebieden nabij de borst of naar andere delen van uw lichaam (gemetastaseerd);
- de kanker zich niet heeft verspreid naar andere delen van uw lichaam en de behandeling na operatie gegeven zal worden (de behandeling na operatie wordt adjuvante behandeling genoemd).

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

U mag Kadcyla niet toegediend krijgen als het bovenstaande op u van toepassing is. Als u daarover twijfelt, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt indien:

- u ooit een ernstige infusiegerelateerde reactie hebt gehad door het gebruik van trastuzumab gekenmerkt door klachten zoals blozen, rillingen, koorts, kortademigheid, problemen met ademen, snelle hartslag of een daling van de bloeddruk;
- u behandeld wordt met bloedverdünnende geneesmiddelen (bv. warfarine, heparine);
- u een geschiedenis heeft van leverproblemen. Uw arts zal uw bloed testen om uw leverfunctie te bepalen vóór, en met regelmaat tijdens de behandeling.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Kadcyła gaat gebruiken.

Wees alert op bijwerkingen

Kadcyła kan sommige bestaande aandoeningen erger maken of bijwerkingen veroorzaken. Zie rubriek 4 voor meer details over de bijwerkingen waarop u alert moet zijn.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de onderstaande ernstige bijwerkingen opmerkt tijdens uw behandeling met Kadcyła:

- **Ademhalingsproblemen:** Kadcyła kan ernstige ademhalingsproblemen veroorzaken, zoals kortademigheid (in rust of tijdens het uitvoeren van elk type activiteit) en hoest. Dit zouden klachten kunnen zijn van een ontsteking van uw longen, die ernstig en zelfs fataal kan zijn. Als u een longziekte ontwikkelt kan uw arts de behandeling met dit geneesmiddel stopzetten.
- **Leverproblemen:** Kadcyła kan ontsteking van, of schade aan, cellen in de lever veroorzaken waardoor de lever niet meer normaal functioneert. Ontstoken of beschadigde levercellen kunnen meer dan normale hoeveelheden van bepaalde stoffen (leverenzymen) in de bloedbaan lekken; dit leidt tot verhoogde waarden voor leverenzymen in bloedtesten. Meestal ervaart u geen klachten. Mogelijke klachten zijn het geel worden van uw huid en oogwit (geelzucht). Uw arts zal uw bloed vóór en regelmatig tijdens de behandeling controleren om de functie van uw lever te controleren.

Een zeldzame andere afwijking die kan optreden in de lever is een aandoening die bekend staat als nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH). Door deze afwijking verandert de structuur van de lever en kan de werking van de lever veranderen. Na verloop van tijd kan dit leiden tot klachten zoals een opgeblazen gevoel of opzwellen van de buik als gevolg van vochtophoping of bloeding van abnormale bloedvaten in de slokdarm of endeldarm.

- **Hartproblemen:** Kadcyła kan de hartspier verzwakken. Als de hartspier zwak is kunnen patiënten klachten ontwikkelen zoals kortademigheid in rust of tijdens de slaap, pijn op de borst, opgezwollen benen of armen en een gevoel van snelle of onregelmatige hartslagen. Uw arts zal uw hartfunctie vóór en regelmatig tijdens de behandeling controleren. U moet uw arts direct informeren als u één van de bovenstaande klachten ervaart.
- **Infusiegerelateerde reacties of allergische reacties:** Kadcyła kan tijdens de infusie of na de infusie op de eerste dag van de behandeling de volgende reacties veroorzaken: blozen, aanvallen van rillingen, koorts, problemen met ademen, lage bloeddruk, snelle hartslag, plotselinge opzwellen van het gezicht of de tong, of problemen met slikken. Uw arts of verpleegkundige zal u op deze bijwerkingen controleren. Wanneer u een reactie ontwikkelt, zullen zij de infusie vertragen of stoppen en u een behandeling kunnen geven om de bijwerkingen tegen te gaan. De infusie kan worden voortgezet nadat de klachten zijn verminderd.
- **Bloedingsproblemen:** Kadcyła kan het aantal bloedplaatjes in uw bloed verlagen. Bloedplaatjes helpen bij het stollen van uw bloed; u kunt dus onverwachte blauwe plekken of bloedingen krijgen (zoals een bloedneus of bloedend tandvlees). Uw arts zal uw bloed regelmatig controleren op een verlaagd aantal bloedplaatjes. U moet uw arts direct informeren als u onverwachte blauwe plekken of bloedingen ervaart.

- **Neurologische problemen:** Kadcyła kan de zenuwen beschadigen. U kunt tintelingen, pijn, gevoelloosheid, jeuk, een kriebelend gevoel of een slapend gevoel in uw handen en voeten ervaren. Uw arts zal u controleren op klachten van neurologische problemen.
- **Reactie op de plaats van injectie:** Als u tijdens de infusie een brandend gevoel, pijn of gevoeligheid ervaart op de infusieplaats, kan dit een teken zijn dat Kadcyła uit het bloedvat is gelekt. Vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige. Als Kadcyła uit het bloedvat is gelekt, dan kunt u meer pijn, verkleuring, blaren en loslaten van uw huid (huidnecrose) krijgen binnen enkele dagen tot weken na de infusie.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de bovenstaande bijwerkingen opmerkt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kadcyła wordt niet aanbevolen voor personen jonger dan 18 jaar. Dit is omdat er geen informatie is over hoe goed het geneesmiddel bij deze leeftijdsgroep werkt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Kadcyła nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Voorals u een of meerdere van de volgende geneesmiddelen gebruikt, is het belangrijk dat u uw arts of apotheker daarvan op de hoogte stelt:

- geneesmiddelen om uw bloed te verdunnen zoals warfarine, of geneesmiddelen die de bloedstolling verminderen zoals aspirine;
- geneesmiddelen met de naam ketoconazol, itraconazol of voriconazol tegen schimmelinfecties;
- antibiotica met de naam claritromycine of telitromycine tegen infecties;
- geneesmiddelen met de naam atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir of saquinavir tegen hiv;
- een geneesmiddel genaamd nefazodon tegen depressie.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Kadcyła gaat gebruiken.

Zwangerschap

Kadcyła wordt niet aanbevolen als u zwanger bent, omdat dit geneesmiddel schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby.

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Gebruik een effectieve anticonceptiemethode om te voorkomen dat u zwanger wordt tijdens uw behandeling met Kadcyła. Bespreek met uw arts welke anticonceptiemethode voor u het beste is.
- U moet uw anticonceptiemethode nog minimaal 7 maanden na uw laatste dosis Kadcyła blijven gebruiken. Bespreek het met uw arts voordat u stopt met uw anticonceptiemethode.
- Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners dienen ook een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken.
- Als u toch zwanger wordt tijdens de behandeling met Kadcyła, moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen.

Borstvoeding

U mag tijdens de behandeling met Kadcyła geen borstvoeding geven. Ook mag u tot 7 maanden na uw laatste infusie met Kadcyła geen borstvoeding geven. Het is niet bekend of de stoffen in Kadcyła terechtkomen in de moedermelk. Bespreek dit met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Naar verwachting heeft Kadcyła geen invloed op uw rijvaardigheid, vermogen om te fietsen of het vermogen om gereedschap te gebruiken of machines te bedienen. Als u reacties als blozen, aanvallen van rillingen, koorts, problemen met ademen, lage bloeddruk of een snelle hartslag (infusiegerelateerde reactie), wazig zien, vermoeidheid, hoofdpijn of duizeligheid ervaart, mag u niet autorijden en fietsen en geen gereedschap gebruiken en machines bedienen totdat deze reacties zijn opgehouden.

Kadcyła bevat natrium en polysorbaat

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Kadcyła 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Dit middel bevat 1,1 mg polysorbaat 20 in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 0,22 mg/ml.

Kadcyła 160 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Dit middel bevat 1,7 mg polysorbaat 20 in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 0,21 mg/ml.

Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Kadcyła zal aan u worden toegediend door een arts of verpleegkundige in een ziekenhuis of kliniek:

- Het wordt toegediend via een druppelinfuus in een ader (intraveneuze infusie).
- Elke 3 weken krijgt u één infusie.

Hoeveel van dit middel krijgt u?

- U krijgt 3,6 mg Kadcyła voor elke kilogram van uw lichaamsgewicht. Uw arts zal berekenen wat voor u de juiste dosis is.
- U krijgt de eerste infusie gedurende een periode van 90 minuten. U wordt door een arts of verpleegkundige geobserveerd terwijl het middel wordt toegediend en tot ten minste 90 minuten na de eerste dosis, voor het geval u bijwerkingen zou krijgen.
- Als de eerste infusie goed wordt verdragen, kan bij uw volgende bezoek de infusie gedurende een periode van 30 minuten worden toegediend. U wordt door een arts of verpleegkundige geobserveerd terwijl het middel wordt toegediend en tot ten minste 30 minuten na de dosis, voor het geval u bijwerkingen zou krijgen.
- Het totale aantal infusies dat u krijgt, hangt af van hoe u op de behandeling reageert en voor welk type borstkanker u wordt behandeld.
- Als u bijwerkingen ondervindt kan uw arts besluiten uw behandeling voort te zetten maar uw dosis te verlagen, de volgende dosis uit te stellen of de behandeling te beëindigen.

Als u een behandeling met Kadcyła mist

Als u uw afspraak voor een behandeling met Kadcyła vergeet of mist, maak dan zo snel mogelijk een andere afspraak. Wacht niet tot uw volgende geplande bezoek.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop de behandeling met dit geneesmiddel niet zonder eerst met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Kadcyła kan ontsteking van of schade aan cellen in de lever veroorzaken; dit leidt tot verhoogde waarden van leverenzymen in bloedtesten. In de meeste gevallen zijn tijdens Kadcyła-behandeling de leverenzymniveaus echter licht en tijdelijk verhoogd. Deze licht verhoogde waarden veroorzaken geen klachten en hebben geen invloed op de leverfunctie.
- Onverwachte blauwe plekken en bloedingen (zoals een bloedneus).
- Tintelingen, pijn, gevoelloosheid, jeuk, een kriebelend gevoel of een slapend gevoel in uw handen en voeten. Deze klachten kunnen wijzen op zenuwbeschadiging.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Blozen, aanvallen van rillingen, koorts, problemen met ademen, lage bloeddruk of een snelle hartslag tijdens de infusie of tot 24 uur na de infusie – dit zijn zogenoemde infusiegerelateerde reacties.
- Hartproblemen kunnen voorkomen. De meeste patiënten zullen geen klachten hebben van de hartproblemen. Wanneer wel klachten optreden kunnen hoest, kortademigheid in rust of tijdens slapen in vlakke positie, pijn op de borst, opgezwollen enkels of armen en een gevoel van snelle of onregelmatige hartslagen worden waargenomen.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Ontsteking van uw longen kan ademhalingsproblemen veroorzaken zoals kortademigheid (in rust of tijdens het uitvoeren van elk type activiteit), hoesten of hoestbuien met een droge hoest – dit zijn tekenen van ontsteking van uw longweefsel.
- Allergische reacties kunnen optreden en de meeste patiënten zullen milde klachten hebben zoals jeuk of een beklemmend gevoel op de borst. In de ernstigere gevallen kunnen zwelling van het gezicht of tong, problemen met slikken of problemen met ademen optreden.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- Gele verkleuring van de huid of het oogwit (geelzucht) – dit zouden verschijnselen kunnen zijn van ernstige leverschade.

Frequentie niet bekend:

- Als Kadcyła infusievloeistof lekt rondom de infusieplaats dan kunt u pijn, verkleuring, blaren en loslaten van uw huid ((huidnecrose) krijgen op de plaats van de infusie. Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de bovenstaande ernstige bijwerkingen opmerkt.

Andere bijwerkingen zijn

Zeer vaak: (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- verlaagd aantal rode bloedcellen (aangetoond in bloedonderzoek)
- misselijkheid (braken)
- diarree
- droge mond
- urineweginfectie
- verstopping
- buikpijn
- hoest
- kortademigheid
- ontsteking van de mond
- slaapproblemen
- pijn in spieren of gewrichten

- koorts
- hoofdpijn
- vermoeid gevoel
- zwakte

Vaak: (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- rillingen of griepachtige klachten
- verlaging van uw kaliumspiegels (aangetoond in bloedonderzoek)
- huiduitslag
- verlaagd aantal witte bloedcellen (aangetoond in bloedonderzoek)
- droge ogen, waterige ogen of wazig zien
- roodheid of infectie van de ogen
- het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed (indigestie)
- zwelling van de benen en/of armen
- bloedend tandvlees
- verhoogde bloeddruk
- duizelig gevoel
- smaakverstoringen
- jeuk
- geheugenproblemen
- haaruitval
- huidreactie van de handpalm en voetzool (palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom of hand-voetsyndroom)
- nagelaandoening

Soms: (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Een andere afwijking die kan worden veroorzaakt door Kadcyła is een aandoening die bekend staat als nodulaire regeneratieve hyperplasie van de lever. Door deze afwijking verandert de structuur van de lever. Patiënten ontwikkelen meerdere knobbeltjes in de lever die de werking van de lever kunnen veranderen. Na verloop van tijd kan dit leiden tot klachten zoals een opgeblazen gevoel of opzwellen van de buik als gevolg van vochtophoping of bloeding van abnormale bloedvaten in de slokdarm of endeldarm.
- Als de Kadcyła-infusieoplossing naar het gebied rond de infusieplaats lekt, kunt u gevoeligheid of roodheid van uw huid of zwelling van de infusieplaats ontwikkelen.

Als u een van de bijwerkingen krijgt nadat uw behandeling met Kadcyła is beëindigd, overleg dan met uw arts of verpleegkundige en vertel hen dat u bent behandeld met Kadcyła.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Kadcyła wordt bewaard door medisch personeel in het ziekenhuis of de kliniek.

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
- Wanneer Kadcyła wordt bereid als een oplossing voor infusie is het stabiel gedurende maximaal 24 uur bij 2 °C tot en met 8 °C en moet het daarna worden afgevoerd.

- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is trastuzumab-emtansine.
- Kadcyła 100 mg: Eén injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg trastuzumab-emtansine. Na bereiding bevat een injectieflacon van 5 ml oplossing 20 mg/ml trastuzumab-emtansine.
- Kadcyła 160 mg: Eén injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 160 mg trastuzumab-emtansine. Na bereiding bevat een injectieflacon van 8 ml 20 mg/ml trastuzumab-emtansine.
- De andere stoffen in dit middel zijn bamsteen zuur, natriumhydroxide (zie rubriek 2 onder 'Kadcyła bevat natrium'), sucrose en polysorbaat 20.

Hoe ziet Kadcyła eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Kadcyła is een witte tot gebroken witte gelyofiliseerde poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie die wordt geleverd in glazen injectieflacons.
- Kadcyła is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Nederland

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

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

Italia

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

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Om medicatiefouten te voorkomen is het belangrijk om de injectieflaconetiquetten te controleren, om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel dat bereid wordt Kadcyła (trastuzumab-emtansine) is en niet een ander trastuzumab-bevattend product (bijv. trastuzumab of trastuzumab-deruxtecan).

Kadcyła moet worden gereconstitueerd en verdund door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en worden toegediend als een intraveneuze infusie. Het mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinjectie.

Bewaar dit geneesmiddel altijd in de afgesloten originele verpakking in de koelkast bij een temperatuur van 2 °C – 8 °C. Een injectieflacon met Kadcyła die is gereconstitueerd met water voor injectie (niet meegeleverd) is na reconstitutie gedurende 24 uur bij 2 °C – 8 °C stabiel en mag niet in de vriezer worden bewaard.

Geschikte aseptische technieken dienen te worden gebruikt. Geschikte procedures voor de bereiding van chemotherapeutische geneesmiddelen dienen te worden gebruikt.

De gereconstitueerde Kadcyła-oplossing dient te worden verdund in polyvinylchloride (PVC)- of latex- en PVC-vrije polyolefine-infuuszakken.

Het gebruik van een ‘in-line’ polyethersulfon (PES)-filter van 0,20 of 0,22 micron is vereist voor de infusie wanneer het concentraat voor infusie wordt verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor infusie.

Instructies voor reconstitutie

- **Kadcyła 100 mg:** injecteer met een steriele injectiespuit langzaam 5 ml steriel water voor injectie in de injectieflacon met 100 mg trastuzumab-emtansine.
- **Kadcyła 160 mg:** injecteer met een steriele injectiespuit langzaam 8 ml steriel water voor injectie in de injectieflacon met 160 mg trastuzumab-emtansine.
- Draai de injectieflacon voorzichtig rond totdat het poeder volledig is opgelost. Niet schudden.

De gereconstitueerde oplossing dient voorafgaand aan toediening visueel te worden onderzocht op deeltjesmateriaal en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing dient vrij te zijn van zichtbare deeltjes en helder tot enigszins opaalachtig. De kleur van de gereconstitueerde oplossing dient kleurloos tot bleekbruin te zijn. Niet gebruiken als de gereconstitueerde oplossing troebel of verkleurd is.

Voer alle ongebruikte oplossing af. Het gereconstitueerde product bevat geen conserveringsmiddel en is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Instructies voor verdunning

Bepaal het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing op basis van een dosis van 3,6 mg trastuzumab-emtansine/kg lichaamsgewicht:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Totale toe te dienen dosis} = (\text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{dosis (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/ml, concentratie van gereconstitueerde oplossing)}}$$

De gepaste hoeveelheid oplossing dient uit de injectieflacon te worden opgezogen en te worden toegevoegd aan een infuuszak die 250 ml natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%)-oplossing voor infusie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor infusie bevat. Glucose (5%)-oplossing mag niet worden gebruikt. Natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%)-oplossing voor infusie kan worden gebruikt zonder een ‘in-line’ polyethersulfon (PES)-filter van 0,20 of 0,22 micron. Als natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor infusie wordt gebruikt voor de infusie, dan is een ‘in-line’ polyethersulfon (PES)-filter van 0,20 of 0,22 micron vereist. Zodra het infuus is bereid dient het onmiddellijk te worden toegediend. Het infuus tijdens bewaring niet invriezen of schudden. Indien aseptisch verdund kan het infuus maximaal 24 uur bij 2 °C tot en met 8 °C worden bewaard.