

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kadcyla 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Kadcyla 160 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Kadcyla 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

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

Kadcyla 160 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt/hvidligt, frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tidlig brystkræft (eBC)

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

Metastatisk brystkræft (mBC)

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

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

4.2 Dosering og administration

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

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

For at undgå lægemiddelfejl er det vigtigt at kontrollere hætteglasetiketten for at sikre, at det lægemiddel, der tilberedes og administreres, er Kadcyla (trastuzumabemtansin) og ikke Herceptin (trastuzumab).

Dosering

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

Den første dosis administreres som 90-minutters intravenøs infusion. Patienterne skal observeres for feber, kulderystelser eller andre infusionsrelaterede reaktioner under infusionen og i mindst 90 minutter efter. Infusionsstedet skal overvåges omhyggeligt for eventuel subkutan infiltration under administrationen (se pkt. 4.8).

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

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

Varighed af behandling

Tidlig brystkræft (eBC)

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

Metastatisk brystkræft (mBC)

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

Dosisændringer

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

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

Tabel 1 Skema for dosisreduktion

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

Tabel 2 Vejledning i dosisændring

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

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

Hyperbilirubinæmi	Grad 2 ($>1,5$ til $\leq 3 \times$ øvre normalgrænse)	Giv ikke trastuzumabemtansin før total-bilirubin forbedres til Grad ≤ 1 ; herefter behandles ved samme dosisniveau
	Grad 3 (>3 til $\leq 10 \times$ øvre normalgrænse)	Giv ikke trastuzumabemtansin før total-bilirubin forbedres til Grad ≤ 1 ; herefter nedsættes dosis med 1 dosisniveau
	Grad 4 ($>10 \times$ øvre normalgrænse)	Seponér trastuzumabemtansin
Lægemeddelinduceret leverskade (DILI)	Serumtransaminaser $>3 \times$ øvre normalgrænse og samtidigt total-bilirubin $>2 \times$ øvre normalgrænse	Seponér trastuzumabemtansin permanent, hvis der ikke er anden sandsynlig årsag til stigningen i leverenzymmer og bilirubin, fx levermetastaser eller anden samtidig behandling
Dysfunktion af venstre ventrikel	Symptomatisk hjertesvigt	Seponér trastuzumabemtansin
	LVEF $<40\%$	Giv ikke trastuzumabemtansin. Gentag LVEF-vurdering inden for 3 uger. Hvis LVEF $<40\%$ bekræftes, seponeres trastuzumabemtansin
	LVEF 40% til $\leq 45\%$ og fald er $\geq 10\%$ point fra baseline	Giv ikke trastuzumabemtansin. Gentag LVEF-vurdering inden for 3 uger. Hvis LVEF ikke forbedres til inden for 10% point fra baseline, seponeres trastuzumabemtansin.
	LVEF 40% til $\leq 45\%$ og fald er $<10\%$ point fra baseline	Fortsæt behandling med trastuzumabemtansin. Gentag LVEF-vurdering inden for 3 uger
	LVEF $>45\%$	Fortsæt behandling med trastuzumabemtansin

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

*Inden påbegyndelse af behandling med trastuzumabemtansin.

Forsinket eller glemt dosis

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

Perifer neuropati

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

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter ≥ 65 år. Data er utilstrækkelige til at vurdere sikkerhed og virkning hos patienter ≥ 75 år pga. begrænsede data i denne subgruppe. Populationsfarmakokinetiske analyser tyder på, at alder ikke har klinisk relevant effekt på trastuzumabemtansins farmakokinetik (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

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

Administration

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

For at undgå lægemiddelfejl er det vigtigt at kontrollere hætteglasetiketten for at sikre, at det lægemiddel, der tilberedes og administreres, er Kadcyla (trastuzumabemtansin) og ikke Herceptin (trastuzumab).

Trombocytopeni

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

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

Blødning

Der er indberettet tilfælde af blødninger ved trastuzumabemtansin-behandling, herunder blødninger i centralnervesystemet, luftvejene og mave-tarm kanalen. Nogle af disse blødninger var dødelige. I nogle af de observerede tilfælde havde patienterne trombocytopeni eller var også i antikoagulant eller antitrombotisk

behandling, mens der i andre tilfælde ikke var yderligere kendte risikofaktorer. Vær forsigtig ved samtidig brug af disse lægemidler og overvej yderligere monitorering, når samtidig anvendelse er medicinsk indiceret.

Levertoksicitet

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

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

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

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

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

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

Neurotoksicitet

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

Dysfunktion af venstre ventrikel

Patienter behandlet med trastuzumabemtansin har øget risiko for at udvikle dysfunktion af venstre ventrikel. Der er set venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF) $<40\%$ hos patienter behandlet med trastuzumabemtansin, og symptomatisk hjertesvigt er derfor en potentiel risiko (se pkt. 4.8). Generelle risikofaktorer for kardiale bivirkninger, og de, der er identificeret i brystkræftstudier med trastuzumab som adjuverende behandling, inkluderer stigende alder (>50 år), lav LVEF ved *baseline* ($<55\%$), lav LVEF inden

eller efter adjuverende behandling med paclitaxel, tidligere eller samtidig brug af antihypertensiva, tidligere behandling med et antracyclin og højt BMI (>25 kg/m²).

Der bør udføres standardtest af hjertefunktion (ekkokardiogram eller isotopkardiografi (MUGA-scanning)) inden behandlingsstart samt med jævne mellemrum (fx hver 3. måned) under behandlingen. I de kliniske studier havde patienterne LVEF \geq 50% ved *baseline*. Patienter med hjertesvigt i anamnesen, alvorlig, behandlingskrævende kardiell arythmi, myokardieinfarkt i anamnesen eller ustabil angina inden for 6 måneder efter randomisering eller aktuell hviledyspnø på grund af fremskreden malignitet blev udelukket fra de kliniske studier. I tilfælde af dysfunktion af venstre ventrikel bør dosering udsættes eller behandlingen seponeres, hvis nødvendigt (se pkt. 4.2).

Lungetoksicitet

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

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

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

Infusionsrelaterede reaktioner

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

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

Overfølsomhedsreaktioner

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

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

Natriumindhold

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Prævention til mænd og kvinder

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

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

Skema over bivirkninger

De bivirkninger, der er indberettet fra de 2.611 patienter behandlet med trastuzumabemtansin, vises i tabel 3. Bivirkningerne angives i overensstemmelse med MedDRAs systemorganklasse og frekvenser. Frekvenser defineres som meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra nuværende data). Bivirkningerne vises med faldende alvorlighedsgrad inden for hver frekvens og systemorganklasse. NCI-CTCAE er anvendt til vurdering af toksicitet i forbindelse med indberetning af bivirkningerne.

Tabel 3
forsøg

Skema over bivirkninger hos patienter behandlet med trastuzumabemtansin i kliniske

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

I tabel 3 præsenteres samlede data fra den overordnede behandlingsperiode i mBC-studierne (N= 1871; median for antal trastuzumabemtansin-serier var 10) og i KATHERINE (N=740; median for antal serier var 14).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Trombocytopeni

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

Blødning

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

Forhøjede aminotransferaser (ASAT/ALAT)

Der er i kliniske studier observeret stigning i serum-aminotransferase (grad 1-4) under behandling med trastuzumabemtansin (se pkt. 4.4). Stigningen i aminotransferaser var generelt forbigående. Der er observeret en kumulativ effekt af trastuzumabemtansin på aminotransferaser, som generelt rettede sig efter at behandling blev seponeret. Der er indberettet aminotransferase-stigninger hos 24,2% af patienterne i kliniske studier med mBC-patienter. Der er indberettet ASAT- og ALAT-forhøjelser grad 3 og 4 hos henholdsvis 4,2% og 2,7% af patienterne med mBC; disse forekom sædvanligvis i de første behandlingscyklusser (1-6). Forhøjede transaminaser var indberettet hos 32,4% af patienterne med eBC. Transaminaseforhøjelser svarende til grad 3 og 4 var indberettet hos 1,5% af patienterne med eBC. Generelt var leverbivirkninger grad ≥ 3 ikke forbundet med et dårligt klinisk resultat; ved opfølgning havde efterfølgende værdier tendens til at vise forbedring til niveauer, der gjorde, at patienten kunne fortsætte i studiet og få studiemedicinen ved samme eller reduceret dosis. Der sås ingen sammenhæng mellem trastuzumabemtansin-eksponering (AUC), maksimal serumkoncentration af trastuzumabemtansin (C_{max}), total trastuzumab-eksponering (AUC) eller C_{max} af DM1 og aminotransferase-stigninger. Vedrørende dosisreduktion på grund af aminotransferase-stigninger, se pkt. 4.2 og 4.4.

Dysfunktion af venstre ventrikel

Dysfunktion af venstre ventrikel indberettedes hos 2,2% af patienterne i kliniske mBC-studier med trastuzumabemtansin. I størstedelen af tilfældene var bivirkningen asymptomatisk grad 1 eller 2 fald i LVEF. Grad 3 eller 4 tilfælde indberettedes hos 0,4% af patienterne med mBC. Dysfunktion af venstre ventrikel sås hos 3,0% af patienterne med eBC, i grad 3 eller 4 hos 0,5% af patienterne. Yderligere LVEF-monitorering anbefales hos patienter med LVEF $\leq 45\%$ (se tabel 5 i pkt. 4.2 for specifikke dosisændringer).

Perifer neuropati

Der er indberettet perifer neuropati, primært i grad 1 og mest sensorisk, i kliniske studier med trastuzumabemtansin. Hos patienter med mBC var den samlede forekomst af perifer neuropati 29,0% og 8,6% for grad ≥ 2 . Hos patienter med eBC var den samlede forekomst af perifer neuropati 32,3% og 10,3% for grad ≥ 2 .

Infusionsrelaterede reaktioner

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

Overfølsomhedsreaktioner

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

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er der med trastuzumabemtansin risiko for immunrespons. I alt 1.243 patienter fra 7 kliniske forsøg er ved forskellige målepunkter testet for anti-lægemiddel-antistofrespons (ADA) på trastuzumabemtansin. Efter dosering af trastuzumabemtansin blev 5,1% (63/1.243) af patienterne testet positive for anti-trastuzumabemtansin-antistoffer ved én eller flere målinger. I fase I- og fase II-studier blev 6,4% (24/376) af patienterne testet positive for anti-trastuzumabemtansin-antistoffer. I EMILIA-studiet (TDM4370g/BO21977) blev 5,2% (24/466) af patienterne testet positive for anti-trastuzumabemtansin-antistoffer, hvoraf 13 også var positive for neutraliserede antistoffer. I KATHERINE-studiet (BO27938) blev 3,7% (15/401) af patienterne testet positive for anti-trastuzumabemtansin-antistoffer, hvoraf 5 også var positive for neutraliserende antistoffer. På grund af den lave forekomst af ADA, kan der ikke konkluderes på anti-trastuzumabemtansin-antistoffernes betydning for trastuzumabemtansins farmakokinetik, sikkerhed eller virkning.

Ekstravasation

Reaktioner sekundært til ekstravasation er observeret i kliniske studier med trastuzumabemtansin. Reaktionerne var sædvanligvis lette eller moderate og omfattede erytem, ømhed, hudirritation, smerter eller hævelse på infusionsstedet. Reaktionerne forekommer hyppigst inden for 24 timer efter infusionen. Der kendes endnu ingen specifik behandling af trastuzumabemtansinekstravasation.

Laboratorieafvigelser

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

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

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

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
 Axel Heides Gade 1
 DK-2300 København S
 Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC14

Virkningsmekanisme

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

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

Trastuzumabemtansin har samme virkningsmekanisme som henholdsvis trastuzumab og DM1:

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

Klinisk effekt

Tidlig brystkræft

BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) er et randomiseret, ublindet, multicenter-studie med 1486 patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft med invasiv residualtumor (patienter som ikke havde opnået fuldstændigt patologisk respons (pCR)) i bryst og/eller de aksillære lymfekirtler efter færdiggørelse af præ-operativ systemisk

behandling inkluderende kemoterapi og HER2-rettet behandling. Patienterne kunne have fået mere end én HER2-rettet behandling. Patienterne fik strålebehandling og/eller hormonterapi samtidig med forsøgsbehandlingen i overensstemmelse med lokale retningslinjer. Der blev taget biopsier fra brysttumoren med henblik på at påvise HER2-overekspression, defineret som et 3+ IHC- eller ISH-amplifikationsratio $\geq 2,0$, bestemt ved centralt laboratorium. Patienterne blev randomiseret (1:1) til trastuzumab eller trastuzumabemtansin. Randomiseringen var stratificeret efter klinisk stadie ved præsentation (operabel vs. inoperabel), hormonreceptor-status, præ-operativ HER2-rettet behandling (trastuzumab, trastuzumab plus yderligere HER2-rettet stof(fer)) samt patologisk nodalstatus evalueret efter præ-operativ behandling.

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

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

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

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

Der sås klinisk betydningsfuldt og statistisk signifikant forbedring i IDFS hos patienter behandlet med trastuzumabemtansin sammenlignet med trastuzumab (HR = 0,50; 95% KI [0,39; 0,64], $p < 0,0001$). IDFS efter 3 år blev estimeret til 88,3% og 77,0% i henholdsvis trastuzumabemtansin- og trastuzumabarmen. Se tabel 6 og figur 1.

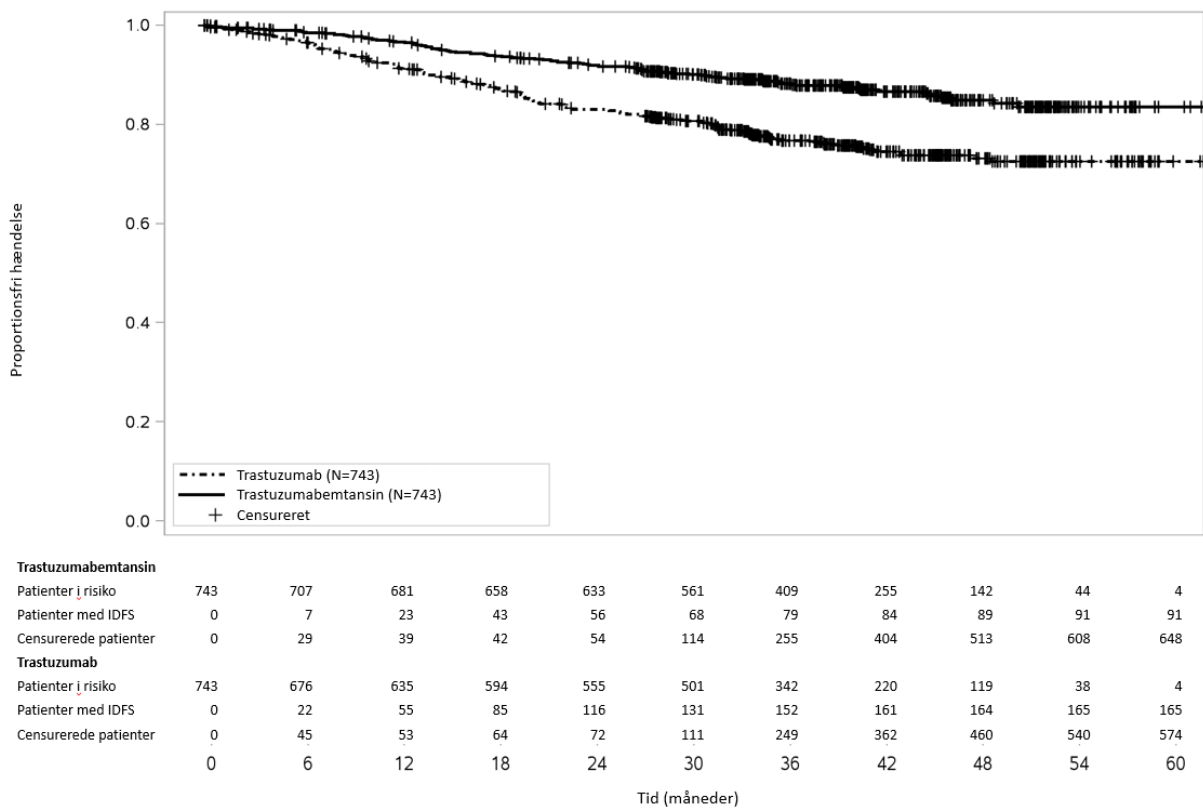
Tabel 6 Resumé af effekt fra Studie BO27938 (KATHERINE)

	Trastuzumab N = 743	Trastuzumab- emtansin N = 743
Primært endepunkt		
Overlevelse uden invasiv sygdom (IDFS)³		
Antal (%) patienter med hændelse	165 (22,2%)	91 (12,2%)
<i>hazard</i> ratio [95% konfidensinterval]	0,50 [0,39; 0,64]	
p-værdi (log-ranktest, ustratificeret)	<0,0001	
Andel der er hændelsesfri efter 3 år ² ,% [95% konfidensinterval]	77,02 [73,78; 80,26]	88,27 [85,81; 90,72]
Sekundære endepunkter¹		
Samlet overlevelse (OS)³		
Antal (%) patienter med hændelse	56 (7,5%)	42 (5,7%)
<i>hazard</i> ratio [95% konfidensinterval]	0,70 [0,47; 1,05]	
p-værdi (logrank-test, ustratificeret)	0,0848	
Andel der er hændelsesfri efter 5 år ² ,% [95% konfidensinterval]	86,8 [80,95; 92,63]	92,1 [89,44; 94,74]
IDFS inklusive anden primær kræft (ikke bryst)³		
Antal (%) patienter med hændelse	167 (22,5%)	95 (12,8%)
<i>hazard</i> ratio [95% konfidensinterval]	0,51 [0,40; 0,66]	
p-værdi (log-rank-test, ustratificeret)	<0,0001	
Andel der er hændelsesfri efter 3 år ² ,% [95% konfidensinterval]	76,9 [73,65; 80,14]	87,7 [85,18; 90,18]
Sygdomsfri overlevelse (DFS)³		
Antal (%) patienter med hændelse	167 (22,5%)	98 (13,2%)
<i>hazard</i> ratio [95% konfidensinterval]	0,53 [0,41; 0,68]	
p-værdi (logrank-test, ustratificeret)	<0,0001	
Andel der er hændelsesfri efter 3 år ² ,% [95% konfidensinterval]	76,9 [73,65; 80,14]	87,41 [84,88; 89,93]
Interval uden fjernrecidiv (DRFI)³		
Antal (%) patienter uden hændelse	121 (16,3%)	78 (10,5%)
<i>hazard</i> ratio [95% konfidensinterval]	0,60 [0,45; 0,79]	
p-værdi (logrank-test, ustratificeret)	0,0003	
Andel der er hændelsesfri efter 3 år ² ,% [95% konfidensinterval]	83,0 [80,10; 85,92]	89,7 [87,37; 92,01]

Data fra første interimanalyse 25 juli 2018

1. Der er anvendt hierarkisk test for IDFS og OS
2. Andel der er hændelsesfri efter 3 år og 5 år er udledt af Kaplan-Meier-estimer
3. Disse sekundære endepunkter blev ikke justeret for multiplicitet

Figur 1 Kaplan-Meier-kurver over overlevelse uden invasiv sygdom i KATHERINE



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

Metastatisk brystkræft

TDM4370g/BO21977(EMILIA)

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

- Trastuzumabemtansin-arm: trastuzumabemtansin 3,6 mg/kg intravenøst over 30-90 minutter på Dag 1 i en 21-dages cyklus

- Kontrolarm (lapatinib plus capecitabin): lapatinib 1250 mg/dag oralt 1 gang dagligt i en 21-dages cyklus plus capecitabin 1000 mg/m² oralt 2 gange dagligt på Dag 1-14 i en 21-dages cyklus

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

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

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

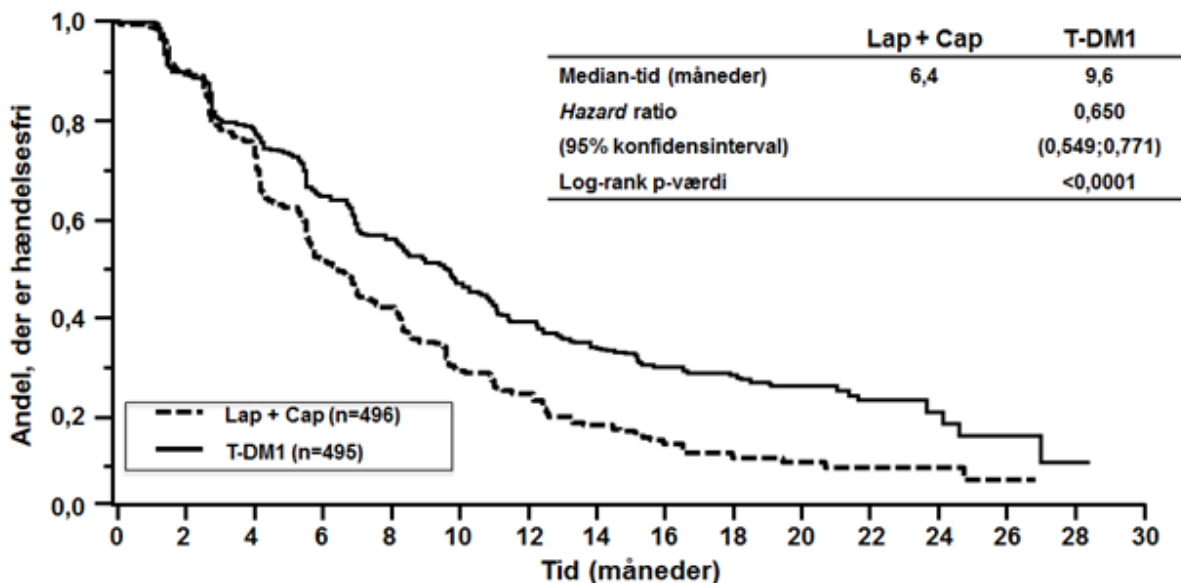
	Lapatinib + Capecitabin n = 496	Trastuzumab- emtansin n = 495
Primære endepunkter		
Progressionsfri overlevelse vurderet af en uafhængig bedømmelseskomité		
Antal (%) patienter med hændelse	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Medianvarighed af progressionsfri overlevelse (måneder)	6,4	9,6
<i>Hazard</i> ratio (stratificeret*)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

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

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

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

Figur 2 Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse vurderet af uafhængig komité



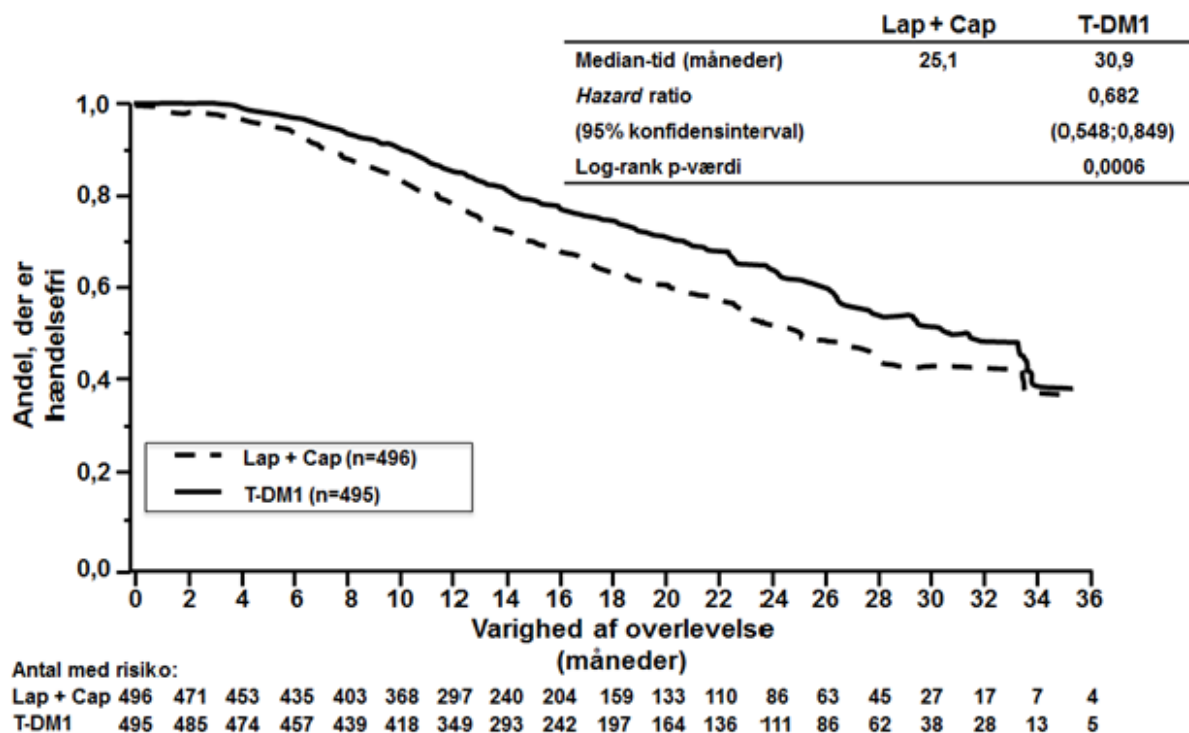
Antal med risiko:

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

T-DM1: trastuzumabemtansin; Lap: lapatinib; Cap: capecitabin

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

Figur 3 Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse



T-DM1: trastuzumabemtansin; Lap: lapatinib; Cap: capecitabin

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

I studie TDM4370g/BO21977 sås vedvarende gavn af behandling med trastuzumabemtansin hos størstedelen af de evaluerede, præ-specificerede subgrupper, hvilket understøtter de overordnede resultatets robusthed. I subgruppen med patienter med hormonreceptor-negativ sygdom (n=426) var *hazard* ratio for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse henholdsvis 0,56 (95% konfidensinterval 0,44; 0,72) og 0,75 (95% konfidensinterval 0,54; 1,03). I subgruppen af patienter med hormonreceptor-positiv sygdom (n=545) var *hazard* ratio for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse henholdsvis 0,72 (95% konfidensinterval 0,58; 0,91) og 0,62 (95% konfidensinterval 0,46; 0,85).

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

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

denne deskriptive opfølgingsanalyse er i overensstemmelse med den bekræftende analyse af samlet overlevelse.

TDM4450g

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

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

TDM4374g

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

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

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

Trastuzumabemtansin administreres intravenøst. Andre administrationsveje er ikke undersøgt.

Fordeling

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

Biotransformation (trastuzumabemtansin og DM1)

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

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

Elimination

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

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

Linearitet/non-linearitet

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

Ældre patienter

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

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

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

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

Andre særlige populationer

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dyretoksikologi og/eller farmakologi

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

Mutagenicitet

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

Nedsat fertilitet og teratogenicitet

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Ravsyre

Natriumhydroxid
Saccharose
Polysorbat 20

6.2 Uforligeligheder

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

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Rekonstitueret opløsning

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

Fortyndet opløsning

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kadcyła 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

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

Pakker med 1 hætteglas.

Kadcyła 160 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

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

Pakker med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

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

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

For at undgå lægemiddelfejl er det vigtigt at kontrollere hætteglasetiketten for at sikre, at det lægemiddel, der tilberedes og administreres, er Kadcylla (trastuzumabemtansin) og ikke Herceptin (trastuzumab).

Rekonstitutionsvejledning

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

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

Fortyndingsvejledning

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

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

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

Bortskaffelse

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

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

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

16. December 2019

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