

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kadcyla 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Kadcyla 160 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Kadcyla 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 100 mg trastuzumabemtansin. Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass med 5 ml oppløsning 20 mg/ml trastuzumabemtansin (se pkt. 6.6).

Kadcyla 160 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 160 mg trastuzumabemtansin. Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass med 8 ml oppløsning 20 mg/ml trastuzumabemtansin (se pkt. 6.6).

Trastuzumabemtansin er et antistoff-legemiddelkonjugat som inneholder trastuzumab, et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff produsert av mammalske (kinesisk hamster ovarie) celler i suspensjonskultur, kovalent bundet til DM1, en mikrotubulihemmer, gjennom en stabil tioeterbinding (MCC, 4-[N-maleimidometyl] sykloheksan-1-karboksylat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til nesten hvitt (off-white) frysetørket pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tidlig brystkreft (EBC)

Kadcyla, som monoterapi, er indisert til adjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter, etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling.

Metastatisk brystkreft (MBC)

Kadcyla, som monoterapi, er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, inoperabel, lokalavansert eller metastatisk brystkreft som tidligere har fått behandling med trastuzumab og et taksan, alene eller i kombinasjon. Pasienter bør enten ha:

- mottatt tidligere behandling for lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller
- utviklet tilbakefall av sykdommen under eller innen seks måneder etter adjuvant behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kadcyla bør kun forskrives av en lege og administreres som intravenøs infusjon under overvåkning av helsepersonell som har erfaring med behandling av kreftpasienter (dvs. forberedt på å behandle allergiske/anafylaktiske infusjonsreaksjoner, og på en avdeling med fullt gjenopplivningsutstyr umiddelbart tilgjengelig (se pkt. 4.4)).

Pasienter som behandles med trastuzumabemtansin bør ha HER2-positiv tumorstatus, definert med en score på 3 + ved immunhistokjemi (IHC) eller en ratio på $\geq 2,0$ ved *in situ* hybridisering (ISH) eller ved fluorescens *in situ* hybridisering (FISH) vurdert av et CE-merket *in vitro* diagnostisk (IVD) medisinsk utstyr. Dersom et CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal HER2-statusen vurderes av en alternativ validert test.

For å unngå feil legemiddel er det viktig å kontrollere etiketten på hetteglasset, for å sikre at legemidlet som tilberedes og administreres er Kadcyla (trastuzumabemtansin) og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks. trastuzumab eller trastuzumabderukstekan).

Dosering

Den anbefalte dosen av trastuzumabemtansin er 3,6 mg/kg kroppsvekt administrert som en intravenøs infusjon hver 3. uke (21-dagers syklus).

Startdosen bør administreres som en intravenøs infusjon over 90 minutter. Pasienter bør observeres under infusjonen og i minst 90 minutter etter første infusjon for feber, frysninger eller andre infusjonsrelaterte reaksjoner. Infusjonsstedet bør overvåkes nøye for mulig subkutan infiltrasjon under administrering. Tilfeller av forsinket epidermal skade eller nekrose etter ekstravasasjon har blitt observert etter markedsføring (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hvis den første infusjonen tolereres godt, kan påfølgende doser av trastuzumabemtansin gis som en infusjon over 30 minutter. Pasienter bør observeres under infusjon og i minst 30 minutter etter infusjon.

Infusjonshastigheten for trastuzumabemtansin bør senkes eller avbrytes dersom pasienten utvikler infusjonsrelaterte symptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Trastuzumabemtansin bør avbrytes ved tilfeller av livstruende infusjonsreaksjoner.

Behandlingsvarighet

Tidlig brystkreft (EBC)

Pasienter bør behandles med totalt 14 sykluser, med mindre tilbakefall av sykdommen eller uhåndterlig toksisitet oppstår.

Metastatisk brystkreft (MBC)

Pasienter bør behandles inntil sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet.

Dosejustering

Symptomatiske bivirkninger kan håndteres ved midlertidig avbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling med trastuzumabemtansin, som gitt ved retningslinjer i tekst og tabellene 1 og 2.

Dosering av trastuzumabemtansin bør ikke trappes opp igjen etter utført dosereduksjon.

Tabell 1 Dosereduksjonsplan

Dosereduksjonsplan (Startdosen er 3,6 mg/kg)	Dose som skal administreres
Første dosereduksjon	3 mg/kg
Andre dosereduksjon	2,4 mg/kg
Ytterligere dosereduksjon nødvendig	Seponer behandling

Tabell 2 Retningslinjer for dosejustering

Dosejusteringer for pasienter med EBC		
Bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Trombocytopeni	Grad 2-3 på planlagt behandlingsdag (25 000 til < 75 000/mm ³)	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres før antall blodplater gjenopprettes til grad ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), og deretter skal behandling fortsette ved samme doseringsnivå. Vurder dosereduksjon med et doseringsnivå, dersom en pasient trenger 2 utsettelse som følge av trombocytopeni.
	Grad 4 ved enhver tid < 25 000/mm ³	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres før antall blodplater gjenopprettes til grad ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), og deretter reduseres dosen med et doseringsnivå.
Økt alanintransaminase (ALAT)	Grad 2-3 (> 3,0 til ≤ 20 × ULN på planlagt behandlingsdag)	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres før ALAT gjenopprettes til grad ≤ 1, og deretter reduserer dosen med et doseringsnivå.
	Grad 4 (> 20 × ULN ved enhver tid)	Seponer behandling med trastuzumabemtansin.
Økt aspartattransaminase (ASAT)	Grad 2 (> 3,0 til ≤ 5 × ULN på planlagt behandlingsdag)	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres før ASAT gjenopprettes til grad ≤ 1, og deretter skal behandling fortsette ved samme doseringsnivå.
	Grad 3 (> 5 til ≤ 20 × ULN på planlagt behandlingsdag)	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres før ASAT gjenopprettes til grad ≤ 1, og deretter reduseres dosen med et doseringsnivå.
	Grad 4 (> 20 × ULN ved enhver tid)	Seponer behandling med trastuzumabemtansin.
Hyperbilirubinemi	TBILI > 1,0 til ≤ 2,0 × ULN på planlagt behandlingsdag	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres før totalbilirubin gjenopprettes til ≤ 1,0 × ULN, og deretter reduseres dosen med et doseringsnivå.
	TBILI > 2 × ULN ved enhver tid	Seponer behandling med trastuzumabemtansin.
Legemiddelindusert leverskade (DILI)	Serumtransaminaser > 3 x ULN og samtidig totalbilirubin > 2 × ULN	Seponer behandling med trastuzumabemtansin permanent i fravær av andre sannsynlige årsaker for forhøyede leverenzym og bilirubin, f.eks. levermetastase eller annen samtidig behandling.
Nodulær regenerativ hyperplasi (NRH)	Alle grader	Seponer behandling med trastuzumabemtansin permanent.
Perifer nevropati	Grad 3-4	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres før bedring til grad ≤ 2.

Dosejusteringer for pasienter med EBC		
Bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Venstre ventrikkel dysfunksjon	LVEF < 45 %	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres. Gjenta LVEF-måling innen 3 uker. Dersom LVEF < 45 % bekreftes, skal behandling med trastuzumabemtansin seponeres.
	LVEF 45 % til < 50 % og reduksjon er ≥ 10 %-poeng fra verdien før behandling *	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres. Gjenta LVEF-måling innen 3 uker. Dersom LVEF forblir < 50 % og ikke har gått tilbake til < 10 %-poeng fra verdien før behandling, skal behandling med trastuzumabemtansin seponeres.
	LVEF 45 % til < 50 % og reduksjon er < 10 %-poeng fra verdien før behandling*	Fortsett behandling med trastuzumabemtansin. Gjenta LVEF-måling innen 3 uker.
	LVEF ≥ 50 %	Fortsett behandling med trastuzumabemtansin.
Hjertesvikt	Symptomatisk CHF, grad 3-4 LVSD eller grad 3-4 hjertesvikt, eller grad 2 hjertesvikt forbundet med LVEF < 45 %	Seponer behandling med trastuzumabemtansin.
Pulmonær toksisitet	Interstitiell lungesykdom (ILD) eller pneumonitt	Seponer behandling med trastuzumabemtansin permanent.
Strålebehandlings-relatert pneumonitt	Grad 2	Seponer behandling med trastuzumabemtansin dersom ingen bedring ved standard behandling vises.
	Grad 3-4	Seponer behandling med trastuzumabemtansin.

Dosejusteringer for pasienter med MBC		
Bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Trombocytopeni	Grad 3 (25 000 til < 50 000/mm ³)	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres før antall blodplater gjenopprettes til grad ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), og deretter skal behandling fortsette ved samme doseringsnivå.
	Grad 4 (< 25 000/mm ³)	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres før antall blodplater gjenopprettes til grad ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), og deretter reduseres dosen med et doseringsnivå.
Økte transaminaser (ASAT/ALAT)	Grad 2 (> 2,5 til ≤ 5 × ULN)	Behandling ved samme doseringsnivå.
	Grad 3 (> 5 til ≤ 20 × ULN)	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres før ASAT/ALAT gjenopprettes til grad ≤ 2, og deretter reduseres dosen med et doseringsnivå.
	Grad 4 (> 20 × ULN)	Seponer behandling med trastuzumabemtansin.
Hyperbilirubinemi	Grad 2 (> 1,5 til ≤ 3 × ULN)	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres før totalbilirubin gjenopprettes til grad ≤ 1, deretter skal behandling fortsette ved samme doseringsnivå.
	Grad 3 (> 3 til ≤ 10 × ULN)	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres før totalbilirubin gjenopprettes til grad ≤ 1, og dosen reduseres deretter med et doseringsnivå.
	Grad 4 (> 10 × ULN)	Seponer behandling med trastuzumabemtansin.
Legemiddelindusert leverskade (DILI)	Serumtransaminaser > 3 x ULN og samtidig totalbilirubin > 2 × ULN	Seponer behandling med trastuzumabemtansin permanent i fravær av andre sannsynlige årsaker for forhøyede leverenzymmer og bilirubin, f.eks. levermetastase eller annen samtidig behandling.
Nodulær Regenerativ Hyperplasi (NRH)	Alle grader	Seponer behandling med trastuzumabemtansin permanent
Venstre ventrikkel dysfunksjon	Symptomatisk CHF	Seponer behandling med trastuzumabemtansin.
	LVEF < 40 %	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres. Gjenta LVEF-måling innen 3 uker. Dersom LVEF < 40 % bekreftes, skal behandling med trastuzumabemtansin seponeres.
	LVEF 40 % til ≤ 45 % og reduksjon er ≥ 10 %-poeng fra verdien før behandling	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres. Gjenta LVEF-måling innen 3 uker. Dersom LVEF ikke er gjenopprettet til innenfor 10 %-poeng fra verdien før behandling, skal behandling med trastuzumabemtansin seponeres.
	LVEF 40 % til ≤ 45 % og reduksjon er < 10 %-poeng fra verdien før behandling	Fortsett behandling med trastuzumabemtansin. Gjenta LVEF-måling innen 3 uker.
	LVEF > 45 %	Fortsett behandling med trastuzumabemtansin.
Perifer nevropati	Grad 3-4	Trastuzumabemtansin skal ikke administreres før ≤ Grad 2

Bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Lungetoksisitet	Interstitiell lungesykdom (ILD) eller pneumonitt	Seponer behandling med trastuzumabemtansin permanent

ALAT = alanintransaminase; ASAT = aspartattransaminase, CHF = kongestiv hjertesvikt, LVEF = venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon, LVSD = venstre ventrikel systolisk dysfunksjon, TBILI = totalbilirubin, ULN = øvre normalgrense.

* Før behandlingsstart med trastuzumabemtansin

Forsinket eller utelatt dose

Dersom planlagt dose er uteblitt, bør den gis så snart som mulig, uten å vente til neste planlagte syklus. Tidsplanen for administrering bør justeres for å opprettholde et 3-ukers intervall mellom dosene. Den påfølgende dosen bør gis i henhold til doseanbefalingene ovenfor.

Perifer nevropati

Behandling med trastuzumabemtansin bør midlertidig avbrytes hos pasienter med perifer nevropati grad 3 eller 4 inntil gjenopprettelse til $\leq$ grad 2. Ved gjenoppstart av behandling bør dosereduksjon vurderes i henhold til dosereduksjonsplanen (se tabell 1).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Dosejustering hos eldre pasienter ≥ 65 år er ikke nødvendig. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for å fastslå sikkerhet og effekt hos eldre pasienter ≥ 75 år på grunn av begrenset mengde data hos denne undergruppen. For pasienter ≥ 65 år viser imidlertid en undergruppeanalyse av 345 pasienter fra MO28231-studien en tendens til høyere forekomst av bivirkninger av grad 3, 4 og 5, alvorlige bivirkninger og bivirkninger som leder til seponering/avbrytelse, men med en lignende forekomst av bivirkninger av grad 3 og høyere klassifisert som legemiddelrelatert.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at alder ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til trastuzumabemtansin (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Justering av startdosen hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon er ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Det potensielle behovet for dosejustering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan ikke fastslås da det ikke foreligger tilstrekkelige data. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør derfor overvåkes nøye.

Nedsatt leverfunksjon

Justering av startdosen hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon er ikke nødvendig. Trastuzumabemtansin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal behandles med forsiktighet på grunn av kjent levertoksisitet observert med trastuzumabemtansin (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått, da det ikke er relevant å bruke Kadcyła i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen brystkreft.

Administrasjonsmåte

Kadcyła er til intravenøs bruk. Trastuzumabemtansin må rekonstitueres og fortynnes av helsepersonell og administreres som en intravenøs infusjon. Må ikke gis som en intravenøs stødose eller bolus.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å bedre sporbarheten til biologiske legemidler skal produktnavnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet dokumenteres tydelig i pasientjournalen.

For å unngå feil legemiddel er det viktig å kontrollere etiketten på hetteglasset, for å sikre at legemidlet som tilberedes og administreres er Kadcyła (trastuzumabemtansin) og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks. trastuzumab eller trastuzumabderukstekan).

Trombocytopeni

Trombocytopeni, eller redusert antall blodplater, var vanligvis rapportert med trastuzumabemtansin og var den vanligste bivirkningen som førte til seponering av behandling, dosereduksjon, og doseavbrudd (se pkt. 4.8). I kliniske studier var forekomsten og alvorligheten av trombocytopeni høyere hos asiatiske pasienter (se pkt. 4.8).

Det er anbefalt at antall blodplater monitoreres før hver dose av trastuzumabemtansin. Pasienter med trombocytopeni ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) og pasienter på antikoagulasjonsbehandling (f.eks. warfarin, heparin, hepariner med lav molekylærvekt), bør monitoreres nøye under behandling med trastuzumabemtansin. Trastuzumabemtansin har ikke blitt undersøkt hos pasienter med antall blodplater $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ før oppstart av behandling. Dersom antall blodplater er redusert til grad 3 eller høyere ($< 50\,000/\text{mm}^3$), bør trastuzumabemtansin ikke gis inntil antall blodplater gjenopprettes til grad 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) (se pkt. 4.2).

Blødninger

Tilfeller av blødninger, inkludert blødning i sentralnervesystemet, respiratorisk og gastrointestinal blødning, har blitt rapportert med trastuzumabemtansin. Noen av disse blødningene har resultert i død. I noen av de observerte tilfellene hadde pasientene trombocytopeni, eller fikk i tillegg antikoagulasjonsbehandling eller behandling med platehemmere. I andre tilfeller var det ingen kjente tilleggsrisikofaktorer. Vær forsiktig med bruk av disse legemidlene og vurder ytterligere overvåking når samtidig behandling er medisinsk nødvendig.

Levertoksisitet

Levertoksisitet, hovedsakelig i form av asymptomatisk økning i konsentrasjonen av serumtransaminaser (grad 1-4 transaminitt), har vært observert under behandling med trastuzumabemtansin i kliniske studier (se pkt. 4.8). Forhøyede transaminaser var vanligvis forbigående med en topp ved dag 8 etter administrering av behandling, og med påfølgende bedring til grad 1 eller mindre før neste syklus. En kumulativ effekt på transaminaser har også blitt observert (andelen av pasienter med grad 1-2 ASAT/ALAT-avvik øker ved påfølgende sykkluser).

Pasienter med forhøyede transaminaser viste forbedring til grad 1 eller normalen innen 30 dager etter siste dose med trastuzumabemtansin i de fleste tilfellene (se pkt. 4.8).

Alvorlig sykdom i lever og galleveier, inkludert nodulær regenerativ hyperplasi (NRH) i leveren og noen tilfeller med dødelig utfall på grunn av legemiddelindusert leverskade har blitt observert hos pasienter behandlet med trastuzumabemtansin. Observerte tilfeller kan ha vært forvekslet med samtidige sykdommer og/eller samtidig behandling med kjente levertoksiske legemidler.

Leverfunksjonen bør monitoreres før oppstart av behandling og hver dose. Pasienter med forhøyet ALAT ved utgangspunktet (f.eks. på grunn av levermetastaser) kan være predisponert for leverskade med en økt risiko for hendelser i lever av grad 3-5 eller økning i leverfunksjonstester. Dosereduksjon eller seponering ved forhøyede serumtransaminaser og totalbilirubin er spesifisert i pkt. 4.2.

Tilfeller av nodulær regenerativ hyperplasi (NRH) i leveren har vært identifisert fra leverbiopsier hos pasienter behandlet med trastuzumabemtansin. NRH er en sjelden leversykdom karakterisert ved utstrakt benign transformasjon av leverparenkym til små regenerative knuter. NRH kan føre til en ikke-cirrhotisk portal hypertensjon. Diagnostisering av NRH kan kun bekreftes ved histopatologi. NRH bør vurderes hos alle pasienter med kliniske symptomer på portal hypertensjon og/eller cirrhose-

lignende mønster sett på computertomografibilder (CT-scan) av leveren, men som har normale transaminaser og ingen andre manifestasjoner av cirrhose. Ved diagnostisering av NRH, må behandling med trastuzumabemtansin seponeres permanent.

Trastuzumabemtansin har ikke vært studert hos pasienter med serumtransaminaser $> 2,5 \times \text{ULN}$ eller totalbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ før oppstart av behandling. Hos pasienter med serumtransaminaser $> 3 \times \text{ULN}$ og samtidig totalbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$, bør behandling seponeres permanent. Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal behandles med forsiktighet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nevrotoksisitet

Perifer nevropati, hovedsakelig grad 1 og overveiende sensorisk, er rapportert i kliniske studier med trastuzumabemtansin. MBC-pasienter med grad ≥ 3 og EBC-pasienter med grad ≥ 2 perifer nevropati ved utgangspunktet ble ekskludert fra kliniske studier. Behandling med trastuzumabemtansin bør midlertidig seponeres hos pasienter som opplever grad 3 og 4 perifer nevropati, inntil symptomene forsvinner eller forbedres til $\leq$ grad 2. Pasienter bør monitoreres hyppig for kliniske tegn/symptomer på nevrotoksisitet.

Venstre ventrikel dysfunksjon

Pasienter som behandles med trastuzumabemtansin har en økt risiko for å utvikle venstre ventrikel dysfunksjon. Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) $< 40\%$ har vært observert hos pasienter behandlet med trastuzumabemtansin, og derfor er symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF) en potensiell risiko (se pkt. 4.8). Generelle risikofaktorer for hjerteproblemer og risikofaktorer identifisert i adjuvante brystkreftstudier med trastuzumab-behandling inkluderer økende alder (> 50 år), lave LVEF-verdier ($< 55\%$) ved utgangspunktet, lave LVEF-nivåer før eller etter bruk av paklitaxel ved adjuvant behandling, tidligere eller samtidig bruk av blodtrykkssenkende legemidler, tidligere behandling med antracykliner og høy BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Standardtesting av hjertefunksjonen (ekkokardiogram eller MUGA-scan) bør utføres før oppstart av behandlingen og med jevne mellomrom (f.eks. hver tredje måned) i løpet av behandlingen. I tilfeller av venstre ventrikel dysfunksjon, bør dosen utsettes eller behandling seponeres etter behov (se pkt. 4.2).

I kliniske studier hadde pasientene en LVEF $\geq 50\%$ ved utgangspunktet. Pasienter med tidligere kongestiv hjertesvikt (CHF), alvorlig hjertearytmi som krever behandling, tidligere hjerteinfarkt eller ustabil angina innen de siste 6 måneder før randomisering, eller nåværende dyspné ved hvile på grunn av avansert kreft ble ekskludert fra kliniske studier.

Tilfeller av reduksjon av LVEF på $> 10\%$ fra behandlingsstart og/eller CHF ble observert i klinisk praksis i en observasjonsstudie (BO39807) med MBC-pasienter med LVEF på 40-49 % ved behandlingsstart. Beslutningen om å gi trastuzumabemtansin til MBC-pasienter med lav LVEF må tas etter en nøye vurdering av nytte-risiko, og hjertefunksjonen bør overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Lungetoksisitet

Tilfeller av interstitiell lungesykdom (ILD), inkludert pneumonitt, hvor noen fører til akutt lungesviktsyndrom eller har et fatalt utfall, er rapportert i kliniske studier med trastuzumabemtansin (se pkt. 4.8). Tegn og symptomer inkluderer dyspné, hoste, fatigue og lungeinfiltrater.

Det er anbefalt at behandling med trastuzumabemtansin seponeres permanent hos pasienter som diagnostiseres med ILD eller pneumonitt. Dette gjelder ikke ved strålepneumonitt i adjuvant setting, hvor trastuzumabemtansin bør seponeres permanent ved grad ≥ 3 eller ved grad 2 som ikke responderer på standard behandling (se pkt. 4.2).

Pasienter med dyspné ved hvile på grunn av komplikasjoner ved avansert kreft, samtidige sykdommer og som mottar samtidig strålebehandling av lungene kan ha økt risiko for lungekomplikasjoner.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Behandling med trastuzumabemtansin er ikke studert hos pasienter som har seponert trastuzumab permanent på grunn av infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR). Behandling er ikke anbefalt for disse

pasientene. Pasienter bør observeres nøye for infusjonsrelaterte reaksjoner, særlig under den første infusjonen.

Infusjonsrelaterte reaksjoner (som følge av frigjøring av cytokiner), karakterisert av en eller flere av følgende symptomer er rapportert: rødme, frysninger, feber, dyspné, hypertensjon, hvesende pust, bronkospasmer og takykardi. Generelt var disse symptomene ikke alvorlige (se pkt. 4.8). Disse reaksjonene gikk over etter noen timer til dagen etter at infusjonen ble avsluttet hos de fleste pasientene. Behandling bør avbrytes hos pasienter med en alvorlig IRR inntil tegn og symptomer er borte. Vurdering av gjenoppstart av behandling bør være basert på klinisk vurdering av alvorlighetsgraden av reaksjonen. Behandlingen må seponeres permanent ved livstruende tilfeller av infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.2).

Hypersensitivitetsreaksjoner

Behandling med trastuzumabemtansin er ikke studert hos pasienter som har seponert trastuzumab permanent på grunn av hypersensitivitet. Behandling med trastuzumabemtansin er ikke anbefalt hos disse pasientene.

Pasienter bør observeres nøye for hypersensitivitetsreaksjoner/allergiske reaksjoner, som kan ha de samme kliniske symptomer som IRR. Alvorlig anafylaktiske reaksjoner har vært observert i kliniske studier med trastuzumabemtansin. Legemidler for behandling av slike symptomer, samt nødutstyr, bør være tilgjengelig for umiddelbar bruk. I tilfelle en hypersensitivitetsreaksjon (hvor alvorligheten av symptomene øker med påfølgende infusjon), bør behandling med trastuzumabemtansin seponeres permanent.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Ekstravasasjon av trastuzumabemtansin under intravenøs injeksjon kan forårsake lokal smerte. Unntaksvis kan det forekomme tilfeller av alvorlig vevslesjoner og epidermal nekrose. Dersom ekstravasasjon oppstår skal infusjonen avsluttes umiddelbart og pasienten skal undersøkes jevnlig da nekrose kan oppstå i løpet av dager og uker etter infusjonen.

Natriuminnholdet i hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført.

In vitro metabolismestudier i humane levermikrosomer indikerer at DM1, en komponent av trastuzumabemtansin, hovedsakelig er metabolisert av CYP3A4 og, i mindre grad, av CYP3A5. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin og vorikonazol) med trastuzumabemtansin, bør unngås på grunn av en mulig økning i DM1 eksponering og toksisitet. Vurder et alternativt legemiddel som ikke har eller har minimalt potensiale for hemming av CYP3A4. Dersom samtidig bruk av en sterk CYP3A4-hemmer ikke kan unngås, vurder å utsette behandlingen med trastuzumabemtansin inntil den sterke CYP3A4-hemmeren ikke er i sirkulasjonen (ca. 3 eliminasjonshalveringstider) når det er mulig. Dersom en sterk CYP3A4-hemmer gis samtidig og behandling med trastuzumabemtansin ikke kan utsettes, bør pasienten monitoreres nøye for bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder skal bruke sikker prevensjon under behandling med trastuzumabemtansin og i 7 måneder etter siste dose med trastuzumabemtansin. Mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere bør også bruke sikker prevensjon.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av trastuzumabemtansin hos gravide kvinner. Trastuzumab, en komponent av trastuzumabemtansin, kan forårsake fosterskade eller død når det blir gitt til en gravid kvinne. Etter markedsføring har tilfeller av oligohydramniose, hvorav noen assosiert med dødelig lungehypoplasi, vært rapportert hos gravide kvinner som behandles med trastuzumab. Dyrestudier av maytansin, en nært beslektet kjemiske substans av den samme maytansinoidklassen som DM1, tyder på at DM1, den mikrotubuli-hemmende cytotoksiske komponenten av trastuzumabemtansin, er forventet å være teratogent og potensielt embryotoksisk (se pkt. 5.3).

Det er ikke anbefalt å gi trastuzumabemtansin til gravide kvinner og kvinner bør informeres om risikoen for fosterskade før de blir gravide. Kvinner som blir gravide må kontakte lege umiddelbart. Dersom en gravid kvinne behandles med trastuzumabemtansin, anbefales det tett oppfølging av et tverrfaglig team.

Amming

Det er ukjent om trastuzumabemtansin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Ettersom mange legemidler utskilles i morsmelk hos mennesker, og på grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes, bør kvinner slutte å amme før oppstart av behandling med trastuzumabemtansin. Kvinner kan begynne å amme 7 måneder etter avsluttet behandling.

Fertilitet

Ingen toksikologiske studier på reproduksjon og utvikling er utført med trastuzumabemtansin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Trastuzumabemtansin har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Betydningen av rapporterte bivirkninger som fatigue, hodepine, svimmelhet og tåkesyn på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er ukjent. Pasienter som opplever infusjonsrelaterte symptomer (rødme, frysninger, feber, dyspne, pusteproblemer, bronkospasme og takykardi) bør frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner inntil symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til trastuzumabemtansin har blitt evaluert hos 2611 pasienter med brystkreft i kliniske studier. I disse pasientpopulasjonene:

- var de vanligste alvorlige bivirkningene ($> 0,5$ % av pasientene) blødning, feber, trombocytopeni, dyspné, magesmerter, muskel- og skjelettsmerter og oppkast.
- var de vanligste bivirkningene (≥ 25 %) av trastuzumabemtansin kvalme, fatigue, muskel- og skjelettsmerter, blødning, hodepine, økte transaminaser, trombocytopeni og perifer nevropati. De fleste bivirkningene rapportert var av alvorlighetsgrad 1 eller 2.
- var de vanligste "National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events" (NCI-CTCAE) bivirkninger grad ≥ 3 (> 2 %) trombocytopeni, økte transaminaser, anemi, nøytropeni, fatigue og hypokalemi.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene hos 2611 pasienter som ble behandlet med trastuzumabemtansin er presentert i tabell 3. Bivirkningene er listet opp nedenfor etter MedDRA organklassesystem (SOC) og kategorisert etter frekvens. Frekvensinndelingene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering og SOC er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningene er rapportert ved bruk av NCI-CTCAE for måling av toksisitet.

Tabell 3 Bivirkninger hos pasienter behandlet med trastuzumabemtansin i kliniske studier

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni, anemi	Nøytropeni, leukopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		Legemiddelhypersensitivitet	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hypokalemi	
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet		
Nevrologiske sykdommer	Perifer nevropati, hodepine	Svimmelhet, dysgeusi, hukommelsessvikt	
Øyesykdommer		Tørre øyne, konjunktivitt, tåkesyn, økt tåreflom	
Hjertesykdommer		Venstre ventrikkel dysfunksjon	
Karsykdommer	Blødning	Hypertensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning, hoste, dyspné		Pneumonitt (ILD)
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt, diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse, munntørrehet, abdominale smerter	Dyspepsi, gingival blødning	
Sykdommer i lever og galleveier	Økte transaminaser	Økt alkalisk fosfatase (ALP) i blod, økt bilirubin i blod	Levertoksisitet, leversvikt, nodulær regenerative hyperplasi, portal hypertensjon
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, kløe, alopesi, negleforstyrrelser, palmar-plantar erytrodysestesi, urtikaria	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskel- og skjelettsmerter, artralgi, myalgi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue, feber, asteni	Perifert ødem, frysninger	Bloduttredelse på injeksjonsstedet
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Infusjonsrelaterte symptomer	Strålepneumonitt

Tabell 3 viser samlede data fra hele behandlingsperioden i MBC-studiene (n = 1871; median antall sykluser med trastuzumabemtansin var 10) og i KATHERINE (n = 740; median antall sykluser var 14).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Trombocytopeni

Trombocytopeni eller redusert antall blodplater ble rapportert hos 24,9 % av pasientene i kliniske studier av MBC med trastuzumabemtansin, og var den vanligste bivirkningen som førte til avbrytelse av behandling (2,6 %). Trombocytopeni ble rapportert hos 28,5 % av pasientene i kliniske studier på EBC med trastuzumabemtansin, og var den hyppigst rapporterte bivirkningen for alle grader og for grader ≥ 3 , samt den vanligste bivirkningen som førte til seponering av behandling (4,2 %), doseavbrudd, og dosereduksjon. Flertallet av pasientene hadde hendelser av grad 1 eller 2 ($\geq 50\,000/\text{mm}^3$), med nadir ved dag 8 og generell forbedring til grad 0 eller 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) ved neste planlagte dose. I kliniske studier var forekomsten og alvorligheten av trombocytopeni høyere hos asiatiske pasienter. Uavhengig av etnisitet var forekomsten av hendelser av grad 3 og 4 ($< 50\,000/\text{mm}^3$) 8,7 % hos pasienter med MBC behandlet med trastuzumabemtansin, og 5,7 % hos pasientene med EBC. For dosejustering ved trombocytopeni, se pkt. 4.2 og 4.4.

Blødninger

Blødningshendelser ble rapportert hos 34,8 % av pasientene i MBC kliniske studier med trastuzumabemtansin og forekomsten av alvorlige blødningstilfeller (grad ≥ 3) oppsto hos 2,2 %. Blødningshendelser ble rapportert hos 29 % av pasientene med EBC og forekomsten av alvorlige blødningstilfeller (grad ≥ 3) var 0,4 %, inkludert ett tilfelle av grad 5. I noen av de observerte tilfellene hadde pasientene trombocytopeni, eller mottok i tillegg antikoagulasjonsbehandling eller behandling med platehemmere, i andre tilfeller var det ingen kjente tilleggsrisikofaktorer. Tilfeller av blødningshendelser med dødelig utfall har blitt observert i både MBC og EBC.

Forhøyede transaminaser (ASAT/ALAT)

Økning i serumtransaminaser (grad 1-4) er observert under behandling med trastuzumabemtansin i kliniske studier (se pkt. 4.4.). Transaminaseøkningene var vanligvis forbigående. En kumulativ effekt av trastuzumabemtansin på transaminaser har vært observert, og generelt gjenopprettet når behandlingen ble seponert. Økte transaminaser ble rapportert hos 24,2 % av pasientene i kliniske studier av MBC. Økning av ASAT og ALAT grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 4,2 % og 2,7 % av pasientene med MBC, og oppstod vanligvis i de tidlige behandlingssyklusene (1-6). Økte transaminaser ble rapportert hos 32,4 % av pasientene med EBC. Økning av transaminaser grad 3 og 4 ble rapportert hos 1,5 % av pasientene med EBC. Generelt var hendelser i lever grad ≥ 3 ikke assosiert med dårlig klinisk utfall. Påfølgende oppfølgingsverdier viste tendens til forbedringer som tillot pasienten å forbli i studien og fortsette å motta studiebehandling på samme eller lavere dose. Ingen sammenheng ble observert mellom eksponering (AUC) og maksimal serumkonsentrasjon (C_{maks}) for trastuzumabemtansin, total trastuzumab eksponering (AUC) eller C_{maks} av DM1 og økning i transaminaser. For dosejustering ved tilfeller av forhøyede transaminaser, se pkt. 4.2 og 4.4.

Venstre ventrikkel dysfunksjon

Venstre ventrikkel dysfunksjon ble rapportert hos 2,2 % av MBC-pasientene i kliniske studier med trastuzumabemtansin. Flertallet av hendelsene var asymptomatiske grad 1 eller 2 reduksjoner i LVEF. Hendelser av grad 3 og 4 ble rapportert hos 0,4 % av pasientene med MBC. I en observasjonsstudie (BO39807), opplevde omtrent 22 % (7 av 32) av pasientene med MBC som initierte behandling med trastuzumabemtansin med LVEF på 40-49 % ved behandlingsstart, en reduksjon av LVEF på $> 10\%$ fra behandlingsstart og/eller CHF. De fleste av disse pasientene hadde andre kardiovaskulære risikofaktorer. Venstre ventrikkel dysfunksjon forekom hos 3,0 % av pasientene med EBC, med grad 3 eller 4 hos 0,5 % av pasientene. For dosejustering ved tilfeller av LVEF-reduksjon, se tabell 2 i pkt. 4.2 og pkt. 4.4.

Perifer nevropati

Perifer nevropati, hovedsakelig grad 1 og overveiende sensorisk, var rapportert i kliniske studier med trastuzumabemtansin. Hos MBC-pasienter var total forekomst av perifer nevropati 29,0 %, og

forekomsten av grad ≥ 2 var 8,6 %. Hos EBC-pasienter var total forekomst 32,3 %, og forekomsten av grad ≥ 2 var 10,3 %.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner er karakterisert ved én eller flere av følgende symptomer: rødme, frysninger, feber, dyspné, hypotensjon, hvesende pust, bronkospasmer og takykardi. Infusjonsrelaterte reaksjoner ble rapportert hos 4,0 % av pasientene i kliniske studier av MBC med trastuzumabemtansin, med seks grad 3 og ingen grad 4 rapporterte tilfeller. Infusjonsrelaterte reaksjoner ble rapportert hos 1,6 % av pasientene med EBC, med ingen rapporterte hendelser av grad 3 eller 4. Infusjonsrelaterte reaksjoner gikk over i løpet av noen timer til dagen etter infusjon ble avsluttet. Ingen dosesammenheng ble observert i kliniske studier. For dosejustering ved tilfeller av infusjonsrelaterte reaksjoner, se pkt. 4.2 og 4.4.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Hypersensitivitet ble rapportert hos 2,6 % av pasientene i kliniske studier av MBC med trastuzumabemtansin, med én grad 3 og én grad 4 rapporterte tilfeller. Hypersensitivitet ble rapportert hos 2,7 % av pasientene med EBC, med grad 3 eller 4 hos 0,4 % av pasientene. Totalt var flertallet av hypersensitivitetsreaksjoner av mild eller moderat alvorlighetsgrad og forsvant etter behandling. For dosejustering ved tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner, se pkt. 4.2 og 4.4.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner, er en immunrespons mot trastuzumabemtansin en mulighet. Totalt 1243 pasienter fra syv kliniske studier ble undersøkt ved flere tidspunkter for anti-legemiddel-antistoff (ADA)-respons mot trastuzumabemtansin. Etter dosering med trastuzumabemtansin testet 5,1 % (63/1243) av pasientene positivt for anti-trastuzumabemtansin-antistoffer ved ett eller flere tidspunkter etter dosering. I fase I og fase II studiene testet 6,4 % (24/376) av pasientene positivt for anti-trastuzumabemtansin-antistoffer. I EMILIA-studien (TDM4370g/BO21977) testet 5,2 % (24/466) av pasientene positivt for anti-trastuzumabemtansin-antistoffer, hvorav 13 pasienter også var positive for nøytraliserende antistoffer. I KATHERINE-studien (BO27938) testet 3,7 % (15/401) av pasientene positivt for anti-trastuzumabemtansin-antistoffer, hvorav 5 pasienter også var positive for nøytraliserende antistoffer. Betydningen av anti-trastuzumabemtansin-antistoffer på farmakokinetikk, sikkerhet og effekt av trastuzumabemtansin kan ikke fastslås som følge av lav forekomst av ADA.

Ekstravasasjon

Sekundære reaksjoner til ekstravasasjone har vært observert i kliniske studier med trastuzumabemtansin. Disse reaksjonene var vanligvis milde eller moderate og omfattet av erytem, ømhet, hudirritasjon, smerte eller hevelse ved infusjonsstedet. Disse reaksjonene har vært observert oftere innen 24 timer etter infusjon. Etter markedsføring er det sett tilfeller der epidermal skade eller nekrose har forekommet etter ekstravasasjon i løpet av dager og uker etter infusjon. Spesifikk behandling for bloduttredelse ved trastuzumabemtansin er ikke kjent på dette tidspunktet (se pkt. 4.4).

Unormale laboratorieverdier

Tabell 4 og 5 viser unormale laboratorieverdier observert hos pasienter behandlet med trastuzumabemtansin i klinisk studie TDM4370g/BO21977/EMILIA og studie BO27938/KATHERINE.

Tabell 4 Unormale laboratorieverdier observert hos pasienter behandlet med trastuzumabemtansin i klinisk studie TDM4370g/BO21977/EMILIA

Parametere	Trastuzumabemtansin (n=490)		
	Alle grader (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)
Lever			
Økt bilirubin	21	< 1	0
Økt ASAT	98	8	< 1
Økt ALAT	82	5	< 1
Hematologisk			
Redusert antall blodplater	85	14	3
Redusert hemoglobin	63	5	1
Redusert antall nøytrofile	41	4	< 1
Kalium			
Redusert kalium	35	3	< 1

Tabell 5 Unormale laboratorieverdier observert hos pasienter behandlet med trastuzumabemtansin i studie BO27938/KATHERINE

Parametere	Trastuzumabemtansin (n=740)		
	Alle grader %	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)
Lever			
Økt bilirubin	11	0	0
Økt ASAT	79	< 1	0
Økt ALAT	55	< 1	0
Hematologi			
Redusert antall blodplater	51	4	2
Redusert hemoglobin	31	1	0
Redusert antall nøytrofile	24	1	0
Kalium			
Redusert kalium	26	2	< 1

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen kjente antidot mot overdose av trastuzumab. Ved tilfeller av overdose bør pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkningsreaksjoner og passende symptomatisk behandling igangsettes. Tilfeller av overdosering har blitt rapportert ved behandling med trastuzumabemtansin, mest assosiert med trombocytopeni, og det var et dødsfall. Ved den fatale hendelsen fikk pasienten feilaktig trastuzumabemtansin 6 mg/kg og døde ca. 3 uker etter overdosen. Årsakssammenheng til trastuzumabemtansin ble ikke fastslått.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, HER2 hemmere, ATC-kode: L01FD03

Virkningsmekanisme

Kadcyla, trastuzumabemtansin, er et antistoff-legemiddelkonjugat rettet mot HER2 og som inneholder humanisert anti-HER2 IgG1, trastuzumab, kovalent bundet til mikrotubulihemmeren DM1 (et maytansinderivat) via den stabile tioeterbindingen

MCC (4-[N-maleimidometyl] sykloheksan-1-karboksylat). Emtansin refererer til MCC-DM1 komplekset. Et gjennomsnitt på 3,5 DM1 molekyler konjugeres til hvert molekyl av trastuzumab.

Konjugering av DM1 til trastuzumab tilfører cellegiften selektivitet ovenfor tumorceller med HER2-overuttrykk. Dermed øker intracellulær transport av DM1 direkte til maligne celler. Ved å binde seg til HER2, gjennomgår trastuzumabemtansin reseptormediert internalisering og påfølgende lysosomal degradering, som resulterer i frigjøring av cytotoxiske katabolitter som inneholder DM1 (primært lysin-MCC-DM1).

Trastuzumabemtansin har virkningsmekanismen for både trastuzumab og DM1:

- Trastuzumabemtansin, som trastuzumab, bindes til sub-domenet IV av HER2 sitt ekstracellulære domene (ECD), samt til Fcγ reseptorer og komplement C1q. Trastuzumabemtansin, som trastuzumab, hemmer i tillegg spaltningen av HER2 ECD, hemmer signalering gjennom fosfatidylinositol-3-kinase (PI3-K) signalveien, og danner antistoffavhengig cellemediert cytotoxisitet (ADCC) i humane brystkreftceller som overuttrykker HER2.
- DM1, den cytotoxiske komponenten ved trastuzumabemtansin, binder til tubulin. Ved å hemme tubulin polymerisering, vil både DM1 og trastuzumabemtansin forårsake celledød i G2/M fasen av celsyklusen, som til slutt vil føre til celledød ved apoptose. Resultater fra *in vitro* cytotoxiske assay viser at DM1 er 20-200 ganger mer potent enn taksaner og vinka-alkaloider.
- MCC-linkeren er laget for å begrense systemisk frigjøring og øke målrettet transport av DM1, som vist ved deteksjon av svært lave verdier av fritt DM1 i plasma.

Klinisk effekt

Tidlig brystkreft

BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) var en randomisert, multisenter, åpen studie med 1486 pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med invasiv restdumor (pasienter som ikke hadde oppnådd patologisk komplett respons (pCR)) i brystet og/eller aksillære lymfeknuter etter fullført preoperativ, systemisk behandling som inkluderte kjemoterapi og HER2-rettet behandling. Pasienter kunne ha fått flere enn en HER2-rettet behandling. Pasientene fikk strålebehandling og/eller hormonell behandling samtidig med studielegemiddel i henhold til lokale retningslinjer. Brysttumorprøver måtte vise overekspresjon av HER2, definert som 3+ IHC eller ISH amplifikasjonsratio $\geq 2,0$ fastslått ved et sentrallaboratorium. Pasienter ble randomisert (1:1) til å motta trastuzumab eller trastuzumabemtansin. Randomiseringen ble stratifisert basert på klinisk stadium ved presentasjon (operabel vs. inoperabel), hormonreseptor-status, preoperativ HER2-rettet behandling (trastuzumab, trastuzumab pluss tillegg av et annet HER2-rettet legemiddel/legemidler), og patologisk lymfeknutestatus evaluert etter preoperativ behandling.

3,6 mg/kg trastuzumabemtansin ble administrert intravenøst på dag 1 av en 21-dagers syklus. 6 mg/kg trastuzumab ble administrert intravenøst på dag 1 av en 21-dagers syklus. Pasienter mottok totalt 14 sykluser med trastuzumabemtansin eller trastuzumab, med mindre det som oppsto først av tilbakefall av sykdom, tilbaketrekning av samtykke, eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som avbrøt behandling med trastuzumabemtansin kunne fullføre tiltenkt varighet av studiebehandling på opptil 14 sykluser med HER2-rettet behandling med trastuzumab, dersom dette var hensiktsmessig med hensyn til toksisitet og utprøvers skjønn.

Studiens primære effektendepunkt var invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS). IDFS ble definert som tiden fra randomisering til første forekomst av ipsilateral tilbakefall av invasiv brystkreft, ipsilateral lokal eller regional tilbakefall av invasiv brystkreft, fjernmetastase, kontralateral invasiv brystkreft, eller død uansett grunn. Ytterligere endepunkter inkluderte IDFS inkludert en annen primærkreft (ikke-brystkreft), sykdomsfri overlevelse (DFS), total overlevelse (OS) og intervall uten fjernmetastaser (distant recurrence-free interval (DRFI)).

Pasientdemografi og tumorkarakteristikker ved baseline var balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var omtrent 49 år (i området 23-80 år), 72,8 % var hvite, 8,7 % var asiater og 2,7 % var mørkhudede eller afroamerikanere. Alle, utenom 5 pasienter, var kvinner. 3 menn var inkludert i trastuzumabarmen, og 2 menn var inkludert i trastuzumabemtansinarmen. 22,5 % av pasientene ble inkludert i Nord-Amerika, 54,2 % i Europa og 23,3 % i resten av verden. Prognostiske tumorkarakteristikker var like i studiearmene, inkludert hormonreseptor-status (positiv: 72,3 %, negativ: 27,7 %), klinisk stadium ved presentasjon (inoperabel: 25,3 %, operabel: 74,8 %) og patologisk lymfeknutestatus etter preoperativ behandling (lymfeknute-positiv: 46,4 %, lymfeknute-negativ eller ikke vurdert: 53,6 %).

Hovedandelen av pasientene (76,9 %) hadde mottatt et antracyklinholdig neoadjuvant kjemoterapiregime. 19,5 % av pasientene fikk en annen HER2-rettet behandling i tillegg til trastuzumab, som en del av neoadjuvant behandling; 93,8 % av disse pasientene fikk pertuzumab. Alle pasientene hadde fått taksaner som del av neoadjuvant kjemoterapi.

En klinisk betydningsfull og statistisk signifikant forbedring i IDFS ble observert hos pasienter som mottok trastuzumabemtansin sammenlignet med trastuzumab (HR = 0,50, 95 % KI [0,39, 0,64], $p < 0,0001$). Estimer av 3 års IDFS-rater var 88,3 % vs. 77,0 % for henholdsvis trastuzumabemtansin- vs. trastuzumab-armen. Se tabell 6 og figur 1.

Tabell 6 Oppsummering av effekt fra studie BO27938 (KATHERINE)

	Trastuzumab n = 743	Trastuzumabemtansin n = 743
Primærendepunkt		
Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS)		
Antall (%) pasienter med hendelse	165 (22,2 %)	91 (12,2 %)
HR [95 % KI]	0,50 [0,39, 0,64]	
p-verdi (Log-rank test, ikke-stratifisert)	< 0,0001	
3 års hendelsesfri-rate ² , % [95 % KI]	77,02 [73,78, 80,26]	88,27 [85,81, 90,72]
Sekundære endepunkter¹		
Total overlevelse (OS)		
Antall (%) pasienter med hendelse	56 (7,5 %)	42 (5,7 %)
HR [95 % KI]	0,70 [0,47, 1,05]	
p-verdi (Log-rank test, ikke-stratifisert)	0,0848	
5 års overlevelsesrate ² , % [95 % KI]	86,8 [80,95, 92,63]	92,1 [89,44, 94,74]
IDFS inkludert annen primærkreft (ikke-brystrelatert)³		
Antall (%) pasienter med hendelse	167 (22,5 %)	95 (12,8 %)
HR [95 % KI]	0,51 [0,40, 0,66]	
p-verdi (Log-rank test, ikke-stratifisert)	< 0,0001	
3 års hendelsesfri-rate ² , % [95 % KI]	76,9 [73,65, 80,14]	87,7 [85,18, 90,18]
Sykdomsfri overlevelse (DFS)³		
Antall (%) pasienter med hendelse	167 (22,5%)	98 (13,2%)
HR [95 % KI]	0,53 [0,41, 0,68]	
p-verdi (Log-rank test, ikke-stratifisert)	< 0,0001	
3 års hendelsesfri-rate ² , % [95 % KI]	76,9 [73,65, 80,14]	87,41 [84,88, 89,93]
Intervall uten fjernmetastaser (DRFI)³		
Antall (%) pasienter med hendelse	121 (16,3 %)	78 (10,5%)
HR [95 % KI]	0,60 [0,45, 0,79]	
p-verdi (Log-rank test, ikke-stratifisert)	0,0003	
3 års hendelsesfri-rate ² , % [95 % KI]	83,0 [80,10, 85,92]	89,7 [87,37, 92,01]

Data fra første interimanalyse 25.07.2018

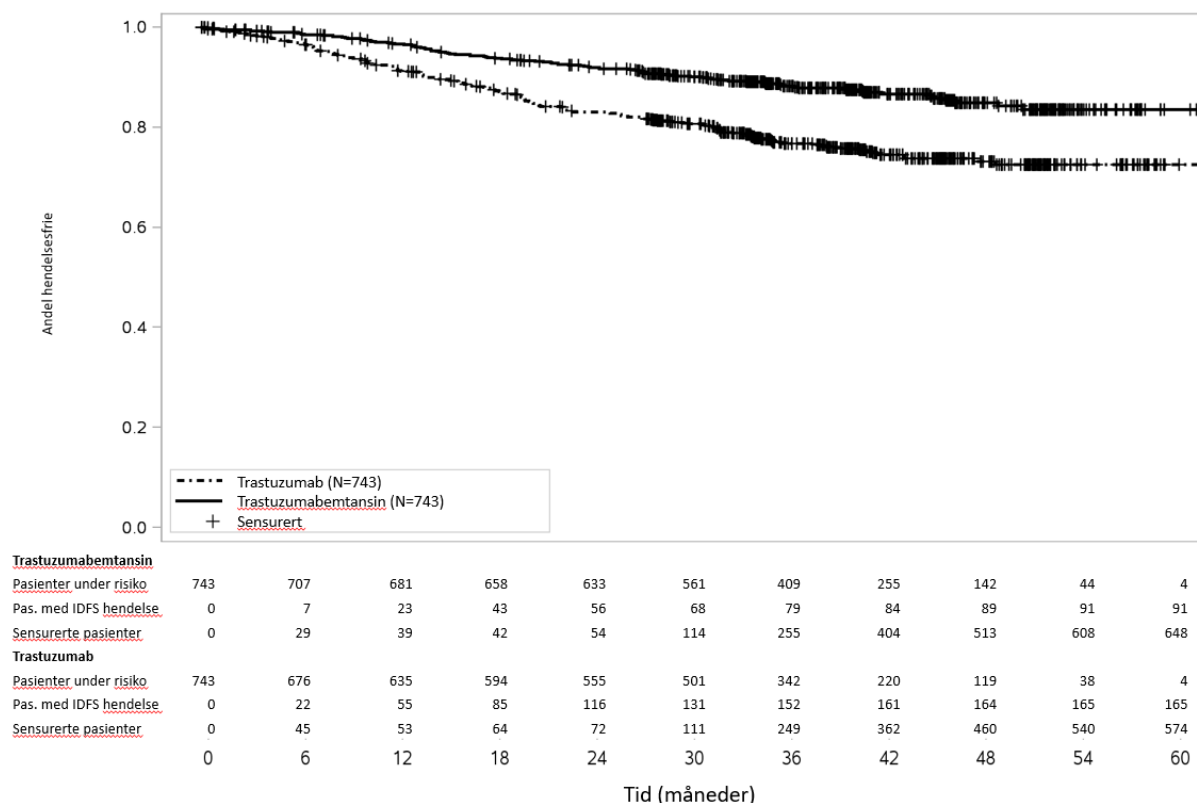
Forkortelser (tabell 6): HR: Hasardratio, KI: Konfidensintervall

1. Hierarkisk testing applisert for IDFS og OS

2. 3 års hendelsesfri-rate og 5 års overlevelsesrate utledet fra Kaplan-Meier estimater

3. Disse sekundære endepunktene ble ikke justert for multiplisitet

Figur 1 Kaplan-Meier kurve for invasiv sykdomsfri overlevelse i KATHERINE



Behandlingsfordel med trastuzumabemtansin for IDFS ble konsekvent sett i alle forhåndsdefinerte undergrupper som ble evaluert i KATHERINE. Dette understøtter de samlede resultatene.

Metastatisk brystkreft

TDM4370 q/BO21977 (EMILIA)

En fase III, randomisert, multisenter, internasjonal, åpen klinisk studie er utført hos pasienter med HER2-positiv inoperable lokalavansert brystkreft (LABC) eller MBC som hadde tidligere fått taksan eller trastuzumab-basert behandling, inkludert pasienter som tidligere mottok trastuzumab og et taksan ved adjuvant behandling og som fikk tilbakefall under eller innen seks måneder etter fullført adjuvant behandling. Kun pasienter med “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG) funksjonsskala 0 eller 1 var kvalifiserte. Før inkludering var det nødvendig med en sentral bekreftelse på at tumorprøvene fra bryst hadde HER2-positiv status definert med en score på 3+ ved IHC eller genamplifikasjon ved ISH. Pasienter med utgangsverdier og tumorkarakteristikk var godt balansert mellom behandlingsgruppene. Pasienter behandlet for hjernemetastaser var kvalifisert for inkludering dersom de ikke krevde behandling for å kontrollere symptomene. For pasienter randomisert til trastuzumabemtansin var median alder på 53 år, de fleste pasientene var kvinner (99,8 %), majoriteten var kaukasiske (72 %) og 57 % hadde østrogenreseptor og/eller progesteronreseptor positiv sykdom. Studien sammenlignet sikkerheten og effekten av trastuzumabemtansin med lapatinib pluss kapecitabin. Totalt 991 pasienter var randomisert til trastuzumabemtansin eller lapatinib pluss kapecitabin som følger:

- Trastuzumabemtansin armen: trastuzumabemtansin 3,6 mg/kg intravenøst over 30-90 minutter på dag 1 av en 21-dagers syklus.
- Kontrollarmen (lapatinib pluss kapecitabin): lapatinib 1250 mg/dag oralt én gang daglig i en 21-dagers syklus pluss kapecitabin 1000 mg/m² oralt to ganger daglig på dagene 1-14 i en 21-dagers syklus.

De ko-primære endepunkter for effekt ved studien var progresjonsfri overlevelse (PFS), vurdert av en uavhengig bedømmelseskomite (IRC) og total overlevelse (OS) (se tabell 7 og figurene 2 til 3).

Tiden til symptomprogresjon, som definert ved en 5-punkts reduksjon i score avledet fra “Trials Outcome Index-Breast” (TOI-B) subskala av FACT-B QoL (“Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life”) spørreskjema, ble også evaluert under den kliniske studien. En 5-punkts endring i TOI-B er vurdert klinisk signifikant. Kadcyla forsinket pasientrapportert tid til symptomprogresjon med 7,1 måneder, sammenlignet med 4,6 måneder for kontrollarmen (hasardratio 0,796 (0,667, 0,951): p-verdi 0,0121). Dataene er fra en åpen studie og ingen bestemt konklusjon kan trekkes.

Tabell 7 Oppsummering av effektresultater fra studie TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + kapecitabin n = 496	Trastuzumab- emtansin n = 495
Primære endepunkt		
IRC-vurdert progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Antall (%) pasienter med hendelse	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
Median varighet av PFS (måneders)	6,4	9,6
Hasardratio (stratifisert*)	0,650	
95 % KI for hasardratio	(0,549, 0,771)	
p-verdi (Log-rank test, stratifisert*)	< 0,0001	
Total overlevelse (OS)**		
Antall (%) pasienter som døde	182 (36,7 %)	149 (30,1 %)
Median varighet av overlevelse (måneders)	25,1	30,9
Hasardratio (stratifisert*)	0,682	
95 % KI for hasardratio	(0,548, 0,849)	
p-verdi (Log-rank test*)	0,0006	
Viktige sekundære endepunkter		
Utprøver-vurdert PFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	335 (67,5 %)	287 (58,0 %)
Median varighet av PFS (måneders)	5,8	9,4
Hasardratio (95 % KI)	0,658 (0,560, 0,774)	
p-verdi (Log-rank test*)	< 0,0001	
Objektiv responsrate (ORR)		
Pasienter med målbar sykdom	389	397
Antall pasienter med OR (%)	120 (30,8 %)	173 (43,6 %)
Differanse (95 % KI)	12,7 % (6,0, 19,4)	
p-verdi (Mantel-Haenszel chi-kvadrat test*)	0,0002	
Varighet av objektiv respons (måneders)		
Antall pasienter med OR	120	173
Median 95 % KI	6,5 (5,5, 7,2)	12,6 (8,4, 20,8)

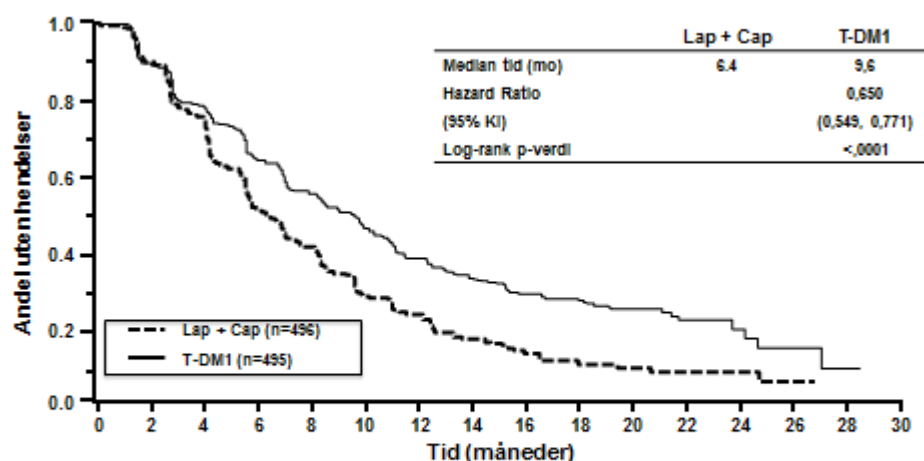
OS: Total overlevelse; PFS: Progresjonsfri overlevelse; ORR: Objektiv respons varighet; OR: Objektiv respons; IRC: Uavhengig bedømmelseskomité; HR: Hasardratio; KI: Konfidensintervall.

* Stratifisert etter: verdens region (USA, Vest-Europa, annet), antall tidligere kjemoterapi regimer mot lokalavansert eller metastatisk sykdom (0-1 vs. > 1) og visceral vs. ikke-visceral sykdom.

** Den foreløpige analysen for OS ble gjennomført da 331 hendelser var observert. Siden effektgrensen ble passert ved denne analysen, regnes dette som den definitive analysen.

Behandlingsfordeler ble sett hos undergrupper av pasienter som fikk tilbakefall innen 6 måneder etter fullført adjuvant behandling og som ikke hadde mottatt tidligere systemisk behandling mot metastaserende kreft (n = 118). Hasardratio for PFS og OS var på henholdsvis 0,51 (95 % KI: 0,30, 0,85) og 0,61 (95 % KI: 0,32, 1,16). Median PFS og OS for trastuzumabemtansin gruppen var på henholdsvis 10,8 måneder og ikke nådd, sammenlignet med henholdsvis 5,7 måneder og 27,9 måneder for lapatinib pluss capecitabin gruppen.

Figur 2 Kaplan-Meier kurve for IRC-vurdert progresjonsfri overlevelse

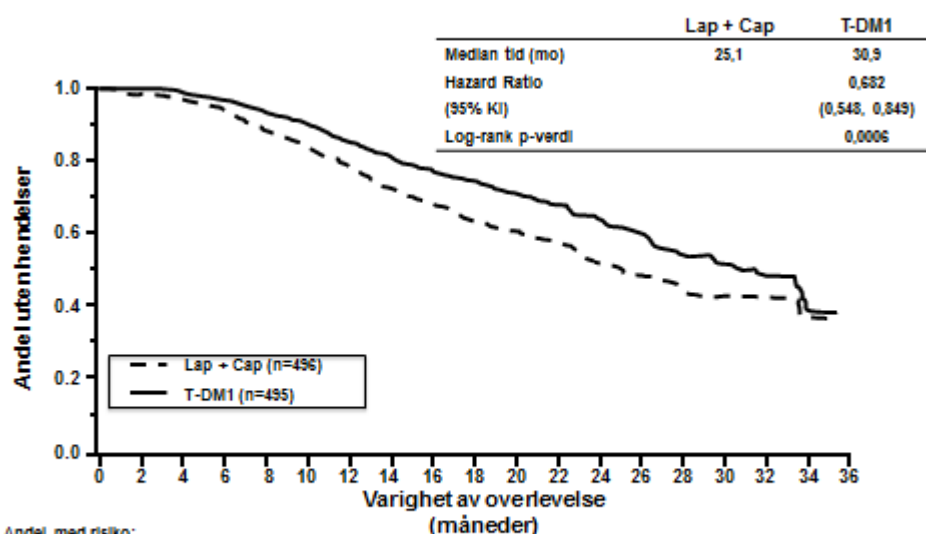


Andel med risiko:

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; IRC: uavhengig bedømmelseskomité.
Hazard ratio er estimert basert på en stratifisert Cox modell; p-verdi er estimert basert på en stratifisert log-rank test.

Figur 3 Kaplan-Meier kurve for total overlevelse



		(måned)																	
Andel med risiko:																			
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: trastuzumabemtansin; Lap: lapatinib; Cap: capecitabin.
Hazard ratio er estimert basert på en stratifisert Cox modell; p-verdi er estimert basert på en stratifisert log-rank test.

I TDM4370g/BO21977-studien ble en konsistent behandlingsnytte av trastuzumabemtansin sett i de fleste evaluerte pre-spesifiserte undergruppene, noe som støtter robustheten i det samlede resultatet. I undergruppen med pasienter med hormonreseptor-negativ sykdom (n = 426), var hasardratio for PFS og OS henholdsvis 0,56 (95 % KI: 0,44, 0,72) og 0,75 (95 % KI: 0,54, 1,03). I undergruppene av pasienter med hormonreseptor-positiv sykdom (n = 545), var hasardratio for PFS og OS henholdsvis 0,72 (95 % KI: 0,58, 0,91) og 0,62 (95 % KI: 0,46, 0,85).

I undergruppen av pasienter med ikke-målbare sykdom (n = 205), basert på IRC vurderinger, var hasardratio for PFS og OS henholdsvis 0,91 (95 % KI: 0,59, 1,42) og 0,96 (95 % KI: 0,54, 1,68). Hos pasienter ≥ 65 år (n = 138 for begge behandlingsarmene) var hasardratio for progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) henholdsvis 1,06 (95 % KI: 0,68, 1,66) og 1,05 (95 % KI: 0,58, 1,91). Hos pasienter 65 til 74 år (n = 113), basert på IRC vurderinger, var hasardratio for PFS og OS henholdsvis 0,88 (95 % KI: 0,53, 1,45) og 0,74 (95 % KI: 0,37, 1,47). For pasienter 75 år eller eldre, basert på IRC vurderinger, var hasardratio for PFS og OS henholdsvis 3,51 (95 % KI: 1,22, 10,13) og 3,45 (95 % KI: 0,94, 12,65). Undergruppen av pasienter 75 år eller eldre viste ingen nytte ved PFS eller OS, men var for liten (n = 25) til å trekke endelige konklusjoner.

I oppfølgingsanalysen over total overlevelse var hasardratio 0,75 (95 % KI 0,64, 0,88). Median total overlevelse var 29,9 måneder i behandlingsarmen med trastuzumabemtansin sammenlignet med 25,9 måneder i armen med lapatinib pluss kapecitabin. På tidspunktet for oppfølgingsanalysen over total overlevelse hadde 27,4 % av pasientene byttet fra armen med lapatinib pluss kapecitabin til armen med trastuzumabemtansin. I en sensitivitetsanalyse hvor tidspunktet for behandlingsbytte ("cross-over") var inkludert, var hasardratio 0,69 (95 % KI 0,59, 0,82). Resultatene fra denne oppfølgingsanalysen er i overensstemmelse med den bekreftende OS-analysen.

TDM4450g

En randomisert, multisenter, åpen fase II studie evaluerte effekten av trastuzumabemtansin versus trastuzumab pluss docetaxel hos pasienter med HER2-positiv MBC som ikke hadde mottatt tidligere kjemoterapi for metastatisk sykdom. Pasientene var randomisert for å motta trastuzumabemtansin 3,6 mg/kg intravenøst hver 3. uke (n = 67) eller trastuzumab 8 mg/kg intravenøs oppstartsdose etterfulgt av 6 mg/kg intravenøst hver 3. uke pluss docetaxel 75-100 mg/m² intravenøst hver 3. uke (n = 70).

Det primære endepunktet var utprøver-vurdert progresjonsfri overlevelse (PFS). Median PFS var 9,2 måneder i trastuzumab pluss docetaxel armen og 14,2 måneder i trastuzumabemtansin armen (hasardratio, 0,59; p = 0,035), med median oppfølging på omtrent 14 måneder i begge armene. Objektiv responsrate (ORR) var 58,0 % ved trastuzumab pluss docetaxel og 64,2 % med trastuzumabemtansin. Median responsvarighet var ikke nådd med trastuzumabemtansin versus 9,5 måneder i kontrollarmen.

TDM4374g

En enkelt-armet, fase II, åpen studie evaluerte effekten av trastuzumabemtansin hos pasienter med HER2-positiv uheldelig LABC eller MBC. Alle pasienter var tidligere behandlet med målrettet HER2 behandling (trastuzumab og lapatinib) og kjemoterapi (antracyklin, taksan og kapecitabin) i neoadjuvant, adjuvant, lokalavansert eller metastatisk setting. Medianen for antall legemidler mot kreft som pasientene hadde mottatt i enhver setting var 8,5 (variasjon, 5-19) og i metastatisk setting var 7,0 (variasjon, 3-17), inkludert alle legemidler beregnet for behandling av brystkreft.

Pasienter (n = 110) fikk 3,6 mg/kg av trastuzumabemtansin intravenøst hver 3. uke til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

De viktigste effektanalyser var ORR basert på uavhengig radiologisk vurdering og varighet av objektiv respons. ORR var 32,7 % (95 % KI: 24,1, 42,1), n = 36 respondere, både ved gjennomgang av IRC og utprøver. Median responsvarighet ved IRC ble ikke nådd (95 % KI, 4,6 måneder til ikke-estimerbart).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med trastuzumabemtansin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Populasjonsfarmakokinetiske analyser antydte ingen forskjell i eksponering for trastuzumabemtansin basert på sykdomsstatus (adjuvant vs. metastatisk setting).

Absorpsjon

Trastuzumabemtansin administreres intravenøst. Det har ikke vært utført studier med andre administrasjonsveier.

Distribusjon

Pasienter i TDM4370g/BO21977-studien og BO29738-studien som fikk 3,6 mg/kg av trastuzumabemtansin intravenøst hver 3. uke hadde en gjennomsnittlig syklus 1 maksimal serumkonsentrasjon (C_{maks}) av trastuzumabemtansin på henholdsvis 83,4 ($\pm$ 16,5) mikrog/ml og 72,6 ($\pm$ 24,3) mikrog/ml. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk (PK) analyse, etter intravenøs administrering, var det sentrale distribusjonsvolumet av trastuzumabemtansin 3,13 l og tilnærmet lik plasmavolumet.

Biotransformasjon (trastuzumabemtansin og DM1)

Trastuzumabemtansin er forventet å undergå dekonjugering og katabolisme ved hjelp av proteolyse i cellulære lysosomer.

In vitro metabolismestudier i humane levermikrosomer foreslår at DM1, en liten molekyllkomponent av trastuzumabemtansin, metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 og i mindre grad av CYP3A5. DM1 hemmer ikke store CYP450-enzymene *in vitro*. I humant plasma er trastuzumabemtansin katabolittene MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 og DM1 detektert ved lave nivåer. *In vitro* er DM1 et substrat for P-glykoprotein (P-gp).

Eliminasjon

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk (PK) analyse, etter intravenøs administrering av trastuzumabemtansin hos pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft, var clearance for trastuzumabemtansin 0,68 l/dag og eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) var omtrent 4 dager. Ingen akkumulering av trastuzumabemtansin er observert etter gjentatte doser av intravenøs infusjon hver 3. uke.

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse var kroppsvekt, albumin, sum av lengste diameter på mållesjoner med "Response Evaluation Criteria In Solid Tumors" (RECIST), HER2-spaltet ekstracellulært domene (ECD), trastuzumabkonsentrasjon ved utgangspunktet og aspartat-aminotransferase (ASAT) identifisert som statistisk signifikante kovariater for trastuzumabemtansin PK parametere. Effekten av disse kovariatene på trastuzumabemtansin eksponering tyder på at disse kovariatene lite trolig vil ha noen klinisk relevant effekt på trastuzumabemtansin eksponering. En undersøkende analyse viste i tillegg at virkningen av kovariatene (f.eks. nyrefunksjon, rase og alder) på farmakokinetikken til total trastuzumab og DM1 er begrenset og var ikke klinisk relevant. I ikke-kliniske studier utskilles trastuzumabemtansin katabolittene inkludert DM1, Lys-MCC-DM1 og MCC-DM1 hovedsakelig i gallen med minimal eliminering i urinen.

Linearitet/ikke-linearitet

Trastuzumabemtansin viste lineær PK i doseområdet 2,4 til 4,8 mg/kg når administrert intravenøst hver 3. uke. Pasienter som fikk doser som var mindre eller lik 1,2 mg/kg hadde raskere clearance.

Eldre pasienter

Den populasjonsfarmakokinetiske analysen viste at alder ikke påvirket PK for trastuzumabemtansin. Ingen signifikant forskjell er observert i PK for trastuzumabemtansin hos pasienter < 65 år (n = 577), pasienter mellom 65-75 år (n = 78) og pasienter > 75 år (n = 16).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle PK studier er utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Den populasjonsfarmakokinetiske analysen viste at kreatininclearance ikke påvirket farmakokinetikken til trastuzumabemtansin. Farmakokinetikken til trastuzumabemtansin hos pasienter med lett (kreatininclearance CLcr 60 til 89 ml/min, n = 254) eller moderat (CLcr 30 til 59 ml/min, n = 53) nedsatt nyrefunksjon var lik som hos pasienter med normal nyrefunksjon (CLcr $\geq$ 90 ml/min, n = 361). Farmakokinetiske data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr 15 til 29 ml/min) er begrenset (n = 1), derfor kan ingen doseanbefalinger gis.

Nedsatt leverfunksjon

Leveren er et hovedorgan for å eliminere DM1 og DM1-holdige katabolitter. Farmakokinetikken til trastuzumabemtansin og DM1-holdige katabolitter ble undersøkt etter administrering av 3,6 mg/kg trastuzumabemtansin til HER2-positive brystkreftpasienter med metastaser som hadde normal leverfunksjon (n = 10), lett (Child-Pugh A; n = 10) og moderat (Child-Pugh B; n = 8) nedsatt leverfunksjon.

- Plasmakonsentrasjonene av DM1 og DM1-holdige katabolitter (Lys-MCC-DM1 og MCC-DM1) var lave og sammenlignbare mellom pasienter med og uten nedsatt leverfunksjon.

- Systemisk eksponering (AUC) av trastuzumabemtansin i syklus 1 hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon var henholdsvis ca. 38 % og 67 % lavere enn for pasienter med normal leverfunksjon. Eksponeringen av trastuzumabemtansin (AUC) i syklus 3 etter gjentatt dosering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon var innenfor området observert hos pasienter med normal leverfunksjon.

Ingen formelle farmakokinetiske studier er utført og ingen populasjonsfarmakokinetiske data er blitt samlet inn for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Andre spesielle populasjoner

Den populasjonsfarmakokinetiske analysen viste at rase ikke påvirket PK for trastuzumabemtansin. Fordi de fleste pasientene i kliniske studier med trastuzumabemtansin var kvinner, ble effekten av kjønn på PK for trastuzumab ikke formelt evaluert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyretoksikologi og/eller –farmakologi

Administrering av trastuzumabemtansin er godt tolerert hos rotter og aper ved doser opptil henholdsvis 20 og 10 mg/kg, tilsvarende 2040 mikrog DM1/m² hos begge artene, som er omtrent lik den kliniske dosen av trastuzumabemtansin hos pasienter. I GLP toksisitetsstudiene, med unntak av irreversibel perifer aksonal toksisitet (kun observert hos aper ved $\geq$ 10 mg/kg) og organ reproduksjonstoksitet (kun observert hos rotter ved 60 mg/kg), ble delvis eller fullstendig reversibel doseavhengig toksisitet identifisert i begge dyremodellene. Vesentlig toksisitet hos rotter og aper inkluderte lever (økte leverenzymmer) henholdsvis ved $\geq$ 20 mg/kg og $\geq$ 10 mg/kg, benmarg (reduisert antall blodplater og hvite blodceller)/hematologisk ved $\geq$ 20 mg/kg and $\geq$ 10 mg/kg, og lymfoide organer ved $\geq$ 20 mg/kg og $\geq$ 3 mg/kg.

Mutagenisitet

I en *in vivo* enkeltdoseanalyse i mikronukleus fra benmarg hos rotter var DM1 aneugen eller klastogen, ved eksponering tilsvarende gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon av DM1 målt hos mennesker administrert med trastuzumabemtansin. DM1 er ikke mutasjonsfremkallende i *in vitro* bakteriell reversmutasjonsanalyse (Ames-test).

Nedsatt fertilitet og teratogenisitet

Ingen fertilitetsstudier på dyr har blitt utført for å vurdere effekten av trastuzumabemtansin. Basert på resultater fra generelle dyretoksisitetsstudier kan uønskede effekter på fertilitet forventes.

Dedikerte embryo-føtale utviklingsstudier med trastuzumabemtansin har ikke blitt utført hos dyr. Utviklingstoksisitet av trastuzumab har blitt identifisert i klinisk setting, selv om det ikke ble sett i det ikke-kliniske programmet. Toksisitetsutvikling for maytansin er i tillegg identifisert i prekliniske studier, som foreslår at DM1, mikrotubulinhemmende cytotoxisk maytansinoid komponent av trastuzumabemtansin, vil være like teratogent og potensielt embryotoksisk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Ravsyre
Natriumhydroksid
Sukrose
Polysorbat 20

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes eller fortynnes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning skal ikke brukes til rekonstituering eller fortynning, siden det forårsaker aggregering av proteinet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år.

Rekonstituert oppløsning

Kjemisk og fysikalsk stabilitet ved bruk av rekonstituert oppløsning er vist i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, kan rekonstituert hetteglass oppbevares i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C, forutsatt at det ble rekonstituert under kontrollerte og validerte aseptiske forhold, og bør deretter kastes.

Fortynnet oppløsning

Rekonstituert Kadcylla oppløsning, fortynnet i infusjonsposer, som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til infusjon, eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning til infusjon, er stabil i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C, forutsatt at den ble tilberedt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Partikler kan observeres ved oppbevaring, dersom fortynnet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning (se pkt. 6.6).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kadcyla 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Kadcyla er tilgjengelig i 15 ml (100 mg) type 1 hetteglass lukket med en grå butylgummipropp laminert med fluororesin, og med aluminiumsforsegling med en hvit “flip-off” plathette.

Pakninger med 1 hetteglass.

Kadcyla 160 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Kadcyla er tilgjengelig i 20 ml (160 mg) type 1 hetteglass lukket med en grå butylgummipropp laminert med fluororesin, og med aluminiumsforsegling med en lilla “flip-off” plathette.

Pakninger med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Relevant aseptisk teknikk skal benyttes. Relevant prosedyre for tilberedning av kjemoterapeutiske legemidler skal benyttes.

Rekonstituert Kadcyla oppløsning bør fortynnes i polyvinylklorid (PVC) eller lateks-fri PVC-fri polyolefin infusjonsposer.

Bruk av 0,20 eller 0,22 mikron “in-line” polyetersulfon (PES) filter er nødvendig til infusjon når infusjonskonsentratet er fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til infusjon.

For å unngå feil legemiddel er det viktig å kontrollere etiketten på hetteglasset, for å sikre at legemidlet som tilberedes er Kadcyla (trastuzumabemtansin) og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks. trastuzumab eller trastuzumabderukstekan).

Instruksjoner for rekonstituering

- 100 mg trastuzumabemtansin hetteglass: Bruk en steril sprøyte. Injiser sakte 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset.
- 160 mg trastuzumabemtansin hetteglass: Bruk en steril sprøyte. Injiser sakte 8 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset.
- Sving forsiktig på hetteglasset til alt er oppløst. Skal ikke ristes.

Rekonstituert oppløsning bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Den rekonstituerte oppløsningen skal være fri for synlige partikler, klar til svakt opaliserende. Fargen på den rekonstituerte oppløsningen skal være fargeløs til lysebrun. Skal ikke brukes hvis den rekonstituerte oppløsningen inneholder synlige partikler, eller er blakket eller misfarget.

Instruksjoner for fortynning

Bestem volumet på den rekonstituerte oppløsningen som trengs basert på en dose på 3,6 mg av trastuzumabemtansin/kg kroppsvekt (se pkt. 4.2):

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Total dose til administrering (kroppsvekt (kg) x dose (mg/kg))}{20 \text{ (mg/ml, konsentrasjon av rekonstituert oppløsning)}}$$

Riktig mengde oppløsning skal trekkes ut av hetteglasset og tilsettes en infusjonspose med 250 ml natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning til infusjon eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til infusjon. Glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning skal ikke brukes (se pkt. 6.2). Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning til infusjon kan brukes uten et polyetersulfon (PES) 0,20 eller 0,22 mikron "in-line" filter. Hvis natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til infusjon brukes, er et 0,20 eller 0,22 mikron "in-line" polyetersulfon (PES) filter nødvendig. Når infusjonsoppløsningen er klar, skal den administreres umiddelbart. Infusjonsoppløsningen skal ikke fryses eller ristes under oppbevaring.

Destruksjon

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder ingen konserveringsmidler og er kun beregnet til engangsbruk. Ikke anvendte doser skal kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. november 2013
Dato for siste fornyelse: 17. september 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Sveits

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Data list), som gjort rede for i Artikkel 107c (7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal bli enig med den nasjonale kompetente myndighet i medlemslandet om innholdet og formatet på Kadcyła (trastuzumabemtansin) undervisningsmaterialet, og en kommunikasjonsplan, før Kadcyła (trastuzumabemtansin) lanseres i hvert medlemsland.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal parallelt med lanseringen av Kadcyła (trastuzumabemtansin) sikre at alt helsepersonell som kan foreskrive, utlevere eller administrere Kadcyła (trastuzumabemtansin) og/eller Herceptin (trastuzumab) har fått undervisningsmateriell for helsepersonell. Undervisningsmaterialet skal inneholde følgende:

- Kadcyła (trastuzumabemtansin) SPC
- Informasjon til helsepersonell

Informasjon til helsepersonell skal inneholde følgende hovedbudskap:

1. Kadcyła (trastuzumabemtansin) er ulik andre legemidler som inneholder trastuzumab, som f.eks. Herceptin (trastuzumab) og Enhertu (trastuzumabderukstekan), med ulike virkestoffer som aldri skal brukes om hverandre.
2. Kadcyła (trastuzumabemtansin) er IKKE en generisk versjon av Herceptin (trastuzumab) og har ulike egenskaper, indikasjoner og dosering.
3. Kadcyła (trastuzumabemtansin) er et antistoff-legemiddelkonjugat som inneholder humanisert anti-HER2 IgG1 antistoff, trastuzumab, og DM1, en mikrotubulihemmende maytansinoid.
4. Kadcyła (trastuzumabemtansin) skal ikke erstatte eller kombineres med andre legemidler som inneholder trastuzumab, som f.eks. Herceptin (trastuzumab) og Enhertu (trastuzumabderukstekan).
5. Kadcyła (trastuzumabemtansin) skal ikke administreres i kombinasjon med kjemoterapi.
6. Kadcyła (trastuzumabemtansin) skal ikke administreres i større doser enn 3,6 mg/kg én gang hver 3. uke.
7. Dersom en resept for Kadcyła (trastuzumabemtansin) skrives elektronisk er det viktig å sikre at legemidlet som foreskrives er trastuzumabemtansin, og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab, som f.eks. Herceptin (trastuzumab) og Enhertu (trastuzumabderukstekan).
8. Både handelsnavnet Kadcyła og fellesnavnet (trastuzumabemtansin) skal brukes og bekreftes ved forskrivning, når infusjonsoppløsningen tilberedes og når Kadcyła (trastuzumabemtansin) administreres til pasienter. Det må bekreftes at fellesnavnet er trastuzumabemtansin.
9. For å forhindre feil legemiddel er det viktig å gjennomgå preparatomtalen og å kontrollere den ytre kartongen og etiketten på hetteglasset, for å sikre at legemidlet er Kadcyła (trastuzumabemtansin) og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab, som f.eks. Herceptin (trastuzumab) og Enhertu (trastuzumabderukstekan).
10. En beskrivelse av de viktigste forskjellene mellom Roche-produktene Kadcyła (trastuzumabemtansin), Herceptin og Herceptin SC (trastuzumab) knyttet til indikasjon, dosering, administrasjon og forskjell i pakning.

Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Effektstudier etter markedsføring: For å undersøke ytterligere effekten av adjuvant trastuzumabemtansin-behandling hos voksne pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med invasiv restsykdom i bryst og/eller lymfeknuter, etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn sluttanalysen av OS fra den randomiserte, ublindede fase-III-studien KATHERINE (BO27938).	30. juni 2026

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kadcyla 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumabemtansin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 100 mg
trastuzumabemtansin. Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass med 5 ml oppløsning 20 mg/ml
trastuzumabemtansin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:
Ravsyre, natriumhydroksid, sukrose, polysorbat 20.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass á 100 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter tilberedning og fortynning
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

Administreres under overvåkning av lege som har erfaring med bruk av cytotoksiske midler.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/885/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Kadcyla 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumabemtansin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter tilberedning og fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kadcyla 160 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumabemtansin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 160 mg
trastuzumabemtansin. Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass med 8 ml oppløsning 20 mg/ml
trastuzumabemtansin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:
Ravsyre, natriumhydroksid, sukrose, polysorbat 20.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass á 160 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter tilberedning og fortynning
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

Administreres under overvåkning fra lege som har erfaring med bruk av cytotoksiske midler.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/885/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Kadcyla 160 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumabemtansin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter tilberedning og fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

160 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Kadcyla 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Kadcyla 160 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

trastuzumabemtansin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kadcyla er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Kadcyla
3. Hvordan du får Kadcyla
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kadcyla
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kadcyla er og hva det brukes mot

Hva Kadcyla er

Kadcyla inneholder virkestoffet trastuzumabemtansin, som består av to deler som er bundet til hverandre:

- trastuzumab – et monoklonalt antistoff som binder spesifikt til et antigen (et målprotein) som kalles human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). HER2 finnes i store mengder på overflaten av noen kreftceller hvor det stimulerer cellenes vekst. Når trastuzumab binder til HER2 kan det hindre kreftcellenes vekst og forårsake at de dør.
- DM1 – et stoff mot kreft som aktiveres så snart Kadcyla kommer inn i kreftcellen.

Hva Kadcyla brukes mot

Kadcyla brukes til behandling av brystkreft hos voksne når:

- kreftcellene har mange HER2 proteiner på seg – legen din vil undersøke kreftcellene dine for dette
- du allerede har mottatt trastuzumab og et legemiddel kjent som et taksan
- kreften har spredt seg til områder nær brystet eller til andre steder i kroppen (metastasert)
- kreften ikke har spredt seg til andre deler av kroppen og behandling skal gis etter operasjon (behandling etter operasjon kalles adjuvant behandling).

2. Hva du må vite før du får Kadcyla

Bruk ikke Kadcyla

- dersom du er allergisk overfor trastuzumabemtansin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Du bør ikke bruke Kadcyla dersom dette gjelder for deg. Hvis du er usikker, snakk med lege eller sykepleier før du får Kadcyla.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får Kadcylla dersom:

- du noen gang har hatt en alvorlig reaksjon ved infusjon av trastuzumab karakterisert ved symptomer som rødme, frysninger, feber, kortpustethet, pusteproblemer, raske hjerteslag eller redusert i blodtrykk
- du har fått behandling med blodfortynnende legemidler (f.eks. warfarin, heparin)
- du tidligere har hatt leverproblemer. Legen din vil sjekke blodet ditt for å kontrollere leverfunksjonen din før behandlingen, samt regelmessig under behandlingen.

Hvis noe av dette gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med lege eller apotek før du får Kadcylla.

Vær oppmerksom på bivirkninger

Kadcylla kan forverre enkelte nåværende tilstander, eller forårsake bivirkninger. Se avsnitt 4 for nærmere opplysninger om hva slags bivirkninger du bør være oppmerksom på.

Fortell lege eller sykepleier umiddelbart hvis du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene mens du får Kadcylla:

- **Pusteproblemer:** Kadcylla kan forårsake alvorlige pusteproblemer som kortpustethet (enten ved hvile eller mens du utfører en form for fysisk aktivitet) og hoste. Dette kan være tegn på betennelse i lungene, som kan være alvorlig og også livstruende. Dersom du utvikler lungesykdom, kan legen din stoppe behandlingen med dette legemidlet.
- **Leverproblemer:** Kadcylla kan forårsake betennelse eller celledskader i lever som kan hindre leveren fra å fungere som normalt. Betente eller skadde leverceller kan lekke en større mengde enn normalt av visse stoffer (leverenzymmer) til blodbanen. Dette kan føre til økt mengde leverenzymmer i blodprøver. I de fleste tilfeller vil du ikke ha symptomer. Enkelte symptomer kan være gulfarging av huden og det hvite i øynene (gulsott). Legen din vil kontrollere blodet ditt for å måle leverfunksjonen før og regelmessig under behandling.

En annen unormalitet som kan oppstå i leveren er en tilstand kjent som nodulær regenerativ hyperplasi (NRH). Denne tilstanden fører til strukturelle forandringer i leveren og kan forandre leverfunksjonen. Over tid kan dette føre til symptomer som en oppblåst følelse eller hevelse i magen på grunn av væskeansamling eller blødning fra unormale blodkar i spiserøret eller endetarmen.

- **Hjerteproblemer:** Kadcylla kan svekke hjertemuskelen. Når hjertemuskulaturen er svak, kan pasienter utvikle symptomer som kortpustethet ved hvile eller søvn, brystmerter, hovne ben eller armer og en følelse av rask eller uregelmessig hjerterbank. Legen din vil kontrollere hjertefunksjonen din før og regelmessig under behandling. Du bør informere legen din øyeblikkelig dersom du opplever noen av symptomene ovenfor.
- **Infusjonsrelaterte reaksjoner eller allergiske reaksjoner:** Kadcylla kan føre til rødme, skjelvinger, feber, pusteproblemer, lavt blodtrykk, raske hjerteslag, plutselig hevelse i ansikt eller tunge, eller svelgeproblemer under infusjonen eller etter infusjonen de første dagene av behandlingen. Lege eller sykepleier vil kontrollere om du har noen av disse bivirkningene. Dersom du utvikler en reaksjon vil de redusere hastigheten eller stanse infusjonen, og de kan også behandle deg for å motvirke bivirkningene. Infusjonen kan fortsette etter at symptomene er forbedret.
- **Blødningsproblemer:** Kadcylla kan redusere antall blodplater i blodet. Blodplater hjelper blodet til å koagulere, så dette kan føre til uventede blåmerker eller blødninger (som neseblødninger, blødninger fra tannkjøttet). Legen vil kontrollere blodet ditt regelmessig for redusert antall blodplater. Du bør informere legen din øyeblikkelig dersom du opplever uventede blåmerker eller blødninger.

- **Nevrologiske problemer:** Kadcyła kan skade nervene. Du kan oppleve dirring, smerte, nummenhet, kløe, kribling, prikking og stikking i hender og føtter. Legen vil undersøke deg for tegn og symptomer på nevrologiske problemer.
- **Reaksjon på injeksjonsstedet:** Dersom du får en brennende følelse, føler smerte eller ømhet på infusjonsstedet under infusjonen, kan dette tyde på at Kadcyła har lekket ut av blodåren. Informer lege eller sykepleier umiddelbart. Dersom Kadcyła har lekket ut fra blodåren kan du få økte smerter, misfarging, blommer og skorper i huden (hudnekrose). Dette kan oppstå innen dager eller uker etter infusjonen.

Informér lege eller sykepleier umiddelbart hvis du opplever noen av disse bivirkningene.

Barn og ungdom

Kadcyła er ikke anbefalt til noen under 18 år. Dette er fordi det ikke foreligger tilstrekkelig informasjon om effekten i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Kadcyła

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke noen andre legemidler.

Informér lege eller apotek spesielt dersom du bruker:

- blodfortynnende legemidler, som warfarin, eller legemidler for å redusere dannelsen av blodpropp, som acetylsalisylsyre
- legemidler mot soppsinfeksjon, kalt ketokonazol, itrakonazol eller vorikonazol
- antibiotika mot infeksjon, kalt klaritromycin eller telitromycin
- legemidler mot hiv, kalt atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir eller sakinavir
- legemidler mot depresjon, kalt nefazodon

Hvis dette gjelder for deg (eller du er usikker), rådfør deg med lege eller apotek før du får Kadcyła.

Graviditet

Kadcyła er ikke anbefalt dersom du er gravid, fordi dette legemidlet kan føre til fosterskade.

- Snakk med lege før du tar Kadcyła dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Bruk sikker prevensjon for å unngå å bli gravid under behandling med Kadcyła. Rådfør deg med legen din om det beste prevensjonsmidlet for deg.
- Fortsett med å bruke prevensjonsmidlet i minst 7 måneder etter din siste dose av Kadcyła. Rådfør deg med legen din før du slutter med prevensjonsmidlet.
- Mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere bør også bruke sikker prevensjon.
- Fortell legen din umiddelbart dersom du blir gravid under behandling med Kadcyła.

Amming

Du skal ikke amme under behandling med Kadcyła. Amming skal opphøre i 7 måneder etter siste behandling med Kadcyła. Det er ukjent om innholdsstoffene i Kadcyła blir skilt ut i morsmelk. Rådfør deg med legen din om dette.

Kjøring og bruk av maskiner

Kadcyła forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil, sykle, bruk av verktøy eller maskiner. Dersom du opplever rødme, skjelvinger, feber, pusteproblemer, lavt blodtrykk eller raske hjerteslag (infusjonsrelaterte reaksjoner), tåkesyn, tretthet, hodepine eller svimmelhet, bør du ikke kjøre bil, sykle, bruke verktøy eller maskiner før disse reaksjonene stopper.

Viktig informasjon om noen av innholdstoffene i Kadcyła.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du får Kadcyła

Kadcyła gis av lege eller sykepleier på sykehus eller klinikk:

- Gis som et drypp direkte i blodåren (intravenøs infusjon).
- Du får én infusjon hver 3. uke.

Hvor mye du får

- Du får 3,6 mg Kadcyła for hvert kilo av kroppsvekten din. Legen vil beregne den riktige dosen for deg.
- Den første dosen vil bli gitt i løpet av 90 minutter. Du vil være under observasjon av lege eller sykepleier når du får det og i minst 90 minutter etter den første dosen, i tilfelle du får noen bivirkninger.
- Dersom startdosen tolereres godt, kan påfølgende dose ved ditt neste besøk gis i løpet av 30 minutter. Du vil være under observasjon av lege eller sykepleier når du får det og i minst 30 minutter etter dosen, i tilfelle du får noen bivirkninger.
- Totalt antall doser som gis avhenger av hvordan du reagerer på behandlingen og hva det brukes mot.
- Dersom du opplever bivirkninger, kan legen din beslutte å fortsette behandlingen, men kan redusere dosen, utsette den neste dosen eller stoppe behandlingen.

Dersom du mistet en behandling med Kadcyła

Dersom du glemte eller var forsinket til Kadcyła avtalen din, bør du gjøre en ny avtale umiddelbart. Ikke vent til ditt neste planlagte legebesøk.

Dersom du avbryter behandling med Kadcyła

Ikke avbryt behandling med dette legemidlet uten å ha snakket med legen din først.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av disse alvorlige bivirkningene.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Kadcyła kan medføre betennelse eller celledskader i leveren, som fører til økt nivå av leverenzymmer i blodprøver. I de fleste tilfeller under behandling med Kadcyła er imidlertid nivået av leverenzymmer lett og midlertidig forhøyet, fører ikke til symptomer, og påvirker ikke leverfunksjonen.
- Uventede blåmerker og blødning (som neseblødninger).
- Dyring, smerte, nummenhet, kløe, følelse av kribling, prikking og stikking i hender og føtter. Disse symptomene kan være tegn på nerveskader.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Rødme, skjelvinger, feber, pusteproblemer, lavt blodtrykk eller raske hjerteslag under infusjon eller opptil 24 timer etter infusjon - dette er såkalte infusjonsrelaterte reaksjoner.
- Hjerteproblemer kan forekomme. De fleste pasienter vil ikke ha symptomer på hjerteproblemene. Dersom symptomer forekommer, kan man merke hoste, kortpustethet ved hvile eller når man sover flatt, brystmerter og hovne ben eller armer, en følelse av rask eller uregelmessig hjertebank.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Betennelse i lungene kan forårsake pusteproblemer som kortpustethet (enten ved hvile eller mens du utfører en form for fysisk aktivitet), hoste eller hosteanfall med tørrhoste. Dette kan være tegn på betennelse i lungene.
- Gulfarging av huden og det hvite i øynene (gulsott). Dette kan være tegn på alvorlig leverskade.
- Allergiske reaksjoner kan forekomme og de fleste pasienter vil ha milde symptomer som kløe og tetthet i brystet. I mer alvorlige tilfeller kan hevelse i ansikt eller tunge, svelgeproblemer eller pusteproblemer oppstå.

Ukjent frekvens:

- Dersom Kadcykla infusjonsoppløsning lekker ut i området rundt infusjonsstedet, kan du oppleve smerte, misfarging, blemmer og skorper i huden (hudnekrose) på infusjonsstedet. Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart.

Informér lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av disse alvorlige bivirkningene.

Andre bivirkninger kan være**Svært vanlige:**

- redusert antall røde blodceller (vist i blodprøver)
- sykdom (oppkast)
- diaré
- munntørrhet
- urinveisinfeksjon
- forstoppelse
- magesmerter
- hoste
- kortpustethet
- betennelse i munnen
- søvnvansker
- muskel- og leddsmerter
- feber
- hodepine
- utmattelse (fatigue)
- svakhet

Vanlige:

- frysninger eller influensalignende symptomer
- redusert kaliumnivå (vist i blodprøver)
- hudutslett
- redusert antall hvite blodceller (vist i blodprøver)
- tørre øyne, rennende øyne eller tåkesyn
- røde øyne eller infeksjon
- fordøyelsesproblemer
- hevelse i ben og/eller armer
- blødning fra tannkjøttet
- økt blodtrykk
- svimmelhet
- smaksforandringer
- kløe
- hukommelsesproblemer
- hårtap
- hudreaksjoner i hender og føtter (palmar-plantar erytrodysestesisyndrom)
- negleforandringer

Mindre vanlige:

- En annen unormal tilstand som kan være forårsaket av Kadcyly, er en tilstand kjent som nodulær regenerativ hyperplasi i leveren. Denne tilstanden kan føre til strukturelle forandringer i leveren. Pasienten utvikler mange knuter i leveren som kan endre leverfunksjonen. Over tid kan dette føre til symptomer som oppblåsthet eller hevelse i magen, på grunn av væskeansamling eller blødning fra unormale blodkar i spiserøret eller endetarmen.
- Dersom Kadcyly infusjonsoppløsning lekker til området rundt infusjonsstedet, kan det utvikles ømhet eller rødhet i huden, eller hevelse på infusjonsstedet.

Dersom du får bivirkninger etter at behandlingen med Kadcyly er avsluttet, bør du informere lege eller sykepleier om at du har fått behandling med Kadcyly.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kadcyly

Kadcyly oppbevares på sykehus eller klinikk av helsepersonell.

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ytre kartongen etter "Utløpsdato" og på hetteglasset etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.
- Ferdig tilberedt Kadcyly infusjonsoppløsning er stabil i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C, og må deretter kastes.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**Sammensetning av Kadcyly**

- Virkestoffet er trastuzumabemtansin.
- Kadcyly 100 mg: Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 100 mg trastuzumabemtansin. Etter tilberedning inneholder ett hetteglass med 5 ml oppløsning 20 mg/ml trastuzumabemtansin.
- Kadcyly 160 mg: Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 160 mg trastuzumabemtansin. Etter tilberedning inneholder ett hetteglass med 8 ml oppløsning 20 mg/ml trastuzumabemtansin.
- Andre innholdsstoffer er ravsyre, natriumhydroksid (se avsnitt 2 under «Viktig informasjon om noen av innholdstoffene i Kadcyly»), sukrose, polysorbat 20.

Hvordan Kadcyly ser ut og innholdet i pakningen

- Kadcyly er et hvitt til off-white, frysetørket pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, levert i hetteglass.
- Kadcyly finnes i pakningsstørrelser med 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

For å unngå feil legemiddel er det viktig å kontrollere etiketten på hetteglasset, for å sikre at legemidlet som tilberedes er Kadcyła (trastuzumabemtansin) og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks trastuzumab eller trastuzumabderukstekan).

Kadcyła må tilberedes og fortynnes av helsepersonell og gis som en intravenøs infusjon. Det må ikke gis som en intravenøs stødose eller bolusinjeksjon.

Oppbevar alltid dette legemidlet i lukket originalpakning i kjøleskap ved 2 °C - 8 °C. Kadcyła hetteglasset, tilberedt med vann til injeksjonsvæsker (ikke vedlagt), er stabilt i 24 timer ved 2 °C – 8 °C etter ferdig tilberedning og må ikke fryses.

Relevant aseptisk teknikk skal benyttes. Relevant prosedyre for tilberedning av kjemoterapeutika skal benyttes.

Rekonstituert Kadcyła oppløsning bør fortynnes i polyvinylklorid (PVC) eller lateks-fri PVS-fri polyolefin infusjonsposer.

Bruk av 0,20 eller 0,22 mikron “in-line” polyetersulfon (PES) filter er nødvendig til infusjon når infusjonskonsentratet er fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til infusjon.

Instruksjoner for rekonstituering

- **Kadcyła 100 mg:** Bruk en steril sprøyte. Injiser sakte 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset med 100 mg trastuzumabemtansin.
- **Kadcyła 160 mg:** Bruk en steril sprøyte. Injiser sakte 8 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset med 160 mg trastuzumabemtansin.
- Sving forsiktig på hetteglasset til alt er oppløst. Skal ikke ristes.

Rekonstituert oppløsning bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Rekonstituert oppløsning skal være fri for synlige partikler, klar til svakt opaliserende. Fargen på den rekonstituerte oppløsningen skal være fargeløs til svakt brun. Skal ikke brukes hvis rekonstituert oppløsning er blakket eller misfarget.

Ikke anvendte doser skal destrueres. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder ingen konserveringsmidler og er beregnet til engangsbruk.

Instruksjoner for fortynning

Bestem volumet på den rekonstituerte oppløsningen som trengs basert på en dose på 3,6 mg av trastuzumabemtansin/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Total dose til administrering}}{20 \text{ (mg/ml, konsentrasjon av rekonstituert oppløsning)}} = \frac{(\text{kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/ml, konsentrasjon av rekonstituert oppløsning)}}$$

Passende mengde oppløsning skal trekkes ut av hetteglasset og tilsettes i en infusjonspose med 250 ml natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning til infusjon eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til infusjon. Glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning skal ikke brukes. Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning til infusjon kan brukes uten et polyetersulfon (PES) 0,20 eller 0,22 mikron “in-line” filter. Hvis natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til infusjon brukes, er det nødvendig med et 0,20 eller 0,22 mikron “in-line” polyetersulfon (PES) filter. Når infusjonsoppløsningen er klar, skal den administreres umiddelbart. Infusjonsoppløsningen skal ikke fryses eller ristes under oppbevaring. Aseptisk tilberedt fortynning kan oppbevares opptil 24 timer ved 2 °C - 8 °C.