



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kadcyla® 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Kadcyla® 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kadcyla 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats enthält 100 mg Trastuzumab emtansin.

Nach Zubereitung enthält eine Durchstechflasche mit 5 ml Lösung 20 mg/ml Trastuzumab emtansin (siehe Abschnitt 6.6).

Kadcyla 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats enthält 160 mg Trastuzumab emtansin.

Nach Zubereitung enthält eine Durchstechflasche mit 8 ml Lösung 20 mg/ml Trastuzumab emtansin (siehe Abschnitt 6.6).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 100-mg-Durchstechflasche enthält 1,38 mg Natrium und 1,1 mg Polysorbat 20.

Jede 160-mg-Durchstechflasche enthält 2,24 mg Natrium und 1,7 mg Polysorbat 20.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Trastuzumab emtansin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das Trastuzumab enthält, einen humanisierten monoklonalen IgG1-Antikörper, der aus einer Suspensionskultur von Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt wird und der über den stabilen Thioether-Linker MCC (4-[N-Maleimidomethyl]cyclohexan-1-carboxylat) kovalent an DM1, einen Mikrotubuli-Hemmer, gebunden ist.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

Weißes bis cremeweißes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brustkrebs im Frühstadium (*early breast cancer*, EBC)

Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.

Metastasierter Brustkrebs (*metastatic breast cancer*, MBC)

Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder

- eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder
- ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kadcyla soll nur von einem Arzt verordnet und unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal als intravenöse Infusion verabreicht werden, das über Erfahrung in der Behandlung onkologischer Patienten verfügt (d. h. darauf vorbereitet ist, allergische/ana-phylaktische Infusionsreaktionen zu behandeln und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.4)).

Patienten, die mit Trastuzumab emtansin behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunhistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ oder einem Verhältnis von $\geq 2,0$ durch *In-situ*-Hybridisierung (ISH) oder durch Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem *In-vitro*-Diagnostik[IVD]-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.

Um Fehler bei der Behandlung mit dem Arzneimittel zu vermeiden, ist es wichtig, dass die Etiketten der Durchstechflaschen überprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet und angewendet werden soll, um Kadcyla (Trastuzumab emtansin) handelt und nicht um ein anderes Arzneimittel, das Trastuzumab enthält (z. B. Trastuzumab oder Trastuzumab Deruxtecan).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Trastuzumab emtansin beträgt 3,6 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus).

Die Initialdosis sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden. Die Patienten sollten während der Infusion und für mindestens 90 Minuten nach der ersten Infusion auf Fieber, Schüttelfrost oder andere Reaktionen im Zu-

sammenhang mit einer Infusion überwacht werden. Die Infusionsstelle sollte während der Infusion engmaschig in Bezug auf eine mögliche Infiltration in das subkutane Gewebe überwacht werden. Nach der Markteinführung wurden Fälle von verzögerten epidermalen Verletzungen oder Nekrose nach einer Extravasation beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Wenn die vorangegangene Infusion gut vertragen wurde, können die anschließenden Dosen von Trastuzumab emtansin als 30-minütige Infusionen verabreicht werden. Die Patienten sollten während der Infusion und für mindestens 30 Minuten nach der Infusion überwacht werden.

Die Infusionsrate von Trastuzumab emtansin sollte verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn bei einem Patienten Symptome im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Trastuzumab emtansin sollte bei lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen abgesetzt werden.

Dauer der Behandlung

Brustkrebs im Frühstadium (EBC)

Die Patienten sollten eine Behandlung über insgesamt 14 Zyklen erhalten, es sei denn, es kommt zu einem Rezidiv oder zu einer nicht beherrschbaren Toxizität.

Metastasierter Brustkrebs (MBC)

Die Patienten sollten bis zu einer Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht beherrschbaren Toxizität behandelt werden.

Dosisänderung

Bei symptomatischen Nebenwirkungen können Maßnahmen wie eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung mit Trastuzumab emtansin erforderlich sein, gemäß den Richtlinien, die im Text und in den Tabellen 1 und 2 zur Verfügung stehen.

Ist eine Dosisreduktion erfolgt, sollte die Dosis von Trastuzumab emtansin nicht wieder erhöht werden.

Tabelle 1: Plan zur Dosisreduktion

Plan zur Dosisreduktion (Initialdosis ist 3,6 mg/kg)	Zu verabreichende Dosis
Erste Dosisreduktion	3 mg/kg
Zweite Dosisreduktion	2,4 mg/kg
Notwendigkeit einer weiteren Dosisreduktion	Behandlung absetzen

Tabelle 2: Richtlinien zur Dosisänderung

Dosisänderungen bei Patienten mit EBC		
Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsänderung
Thrombozytopenie	Grad 2 - 3 am Tag der geplanten Behandlung (25 000 bis < 75 000/mm ³)	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen bis sich die Thrombozytenzahl wieder auf Grad ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³) erholt hat, dann mit der gleichen Dosis weiterbehandeln. Wenn ein Patient aufgrund von Thrombozytopenie zwei Verzögerungen benötigt, dann eine Dosisreduktion um eine Stufe in Erwägung ziehen.
	Grad 4 zu jeglichem Zeitpunkt (< 25 000/mm ³)	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen bis sich die Thrombozytenzahl wieder auf Grad ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³) erholt hat, dann die Dosis um eine Stufe reduzieren.
Erhöhte Alanintransaminase (ALT)	Grad 2 – 3 (> 3,0 bis ≤ 20 × ULN am Tag der geplanten Behandlung)	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen bis sich ALT wieder auf Grad ≤ 1 erholt hat, dann die Dosis um eine Stufe reduzieren.
	Grad 4 (> 20 × ULN zu jeglichem Zeitpunkt)	Trastuzumab emtansin absetzen.
Erhöhte Aspartattransaminase (AST)	Grad 2 (> 3,0 bis ≤ 5 × ULN am Tag der geplanten Behandlung)	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen bis sich AST wieder auf Grad ≤ 1 erholt hat, dann mit der gleichen Dosis weiterbehandeln.
	Grad 3 (> 5 bis ≤ 20 × ULN am Tag der geplanten Behandlung)	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen bis sich AST wieder auf Grad ≤ 1 erholt hat, dann die Dosis um eine Stufe reduzieren.
	Grad 4 (> 20 × ULN zu jeglichem Zeitpunkt)	Trastuzumab emtansin absetzen.

Dosisänderungen bei Patienten mit EBC		
Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsänderung
Hyperbilirubinämie	TBILI > 1,0 bis ≤ 2,0 × ULN am Tag der geplanten Behandlung	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen bis sich Gesamtbilirubin wieder auf ≤ 1,0 × ULN erholt hat, dann die Dosis um eine Stufe reduzieren.
	TBILI > 2 × ULN zu jeglichem Zeitpunkt	Trastuzumab emtansin absetzen.
Arzneimittelinduzierte Leberschäden (<i>drug-induced liver injury</i> , DILI)	Serumtransaminasen > 3 × ULN und gleichzeitig Gesamtbilirubin > 2 × ULN	Trastuzumab emtansin dauerhaft absetzen, wenn keine andere, wahrscheinliche Ursache für die Erhöhung der Leberenzyme und des Bilirubin vorliegt, z. B. Lebermetastasen oder Begleitmedikation.
Noduläre regenerative Hyperplasie (NRH)	Alle Grade	Trastuzumab emtansin dauerhaft absetzen.
Periphere Neuropathie	Grad 3 - 4	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen bis eine Verbesserung auf Grad ≤ 2 eingetreten ist.
Linksventrikuläre Dysfunktion	LVEF < 45 %	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen. LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen. Wenn LVEF < 45 % bestätigt wird, Trastuzumab emtansin absetzen.
	LVEF 45 % bis < 50 % und Verringerung liegt bei ≥ 10%-Punkten gegenüber dem Ausgangswert*	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen. LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen. Wenn LVEF < 50 % bleibt und sich nicht auf < 10%-Punkte gegenüber dem Ausgangswert erholt, Trastuzumab emtansin absetzen.
	LVEF 45 % bis < 50 % und Verringerung liegt bei < 10%-Punkten gegenüber dem Ausgangswert*	Behandlung mit Trastuzumab emtansin fortführen. LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen.
	LVEF ≥ 50 %	Behandlung mit Trastuzumab emtansin fortführen.
Herzinsuffizienz	Symptomatische KHI, Grad 3 - 4 LVSD oder Grad 3 - 4 Herzinsuffizienz, oder Grad 2 Herzinsuffizienz, begleitet von LVEF < 45 %	Trastuzumab emtansin absetzen.
Pulmonale Toxizität	Interstitielle Lungenerkrankung (<i>interstitial lung disease</i> , ILD) oder Pneumonitis	Trastuzumab emtansin dauerhaft absetzen.
Strahlenpneumonitis	Grad 2	Trastuzumab emtansin absetzen, wenn keine Heilung durch Standardbehandlung.
	Grad 3 - 4	Trastuzumab emtansin absetzen.

Dosisänderungen bei Patienten mit MBC		
Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsänderung
Thrombozytopenie	Grad 3 (25 000 bis < 50 000/mm ³)	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen bis sich die Thrombozytenzahl wieder auf Grad ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³) erholt hat, dann mit der gleichen Dosis weiterbehandeln.
	Grad 4 (< 25 000/mm ³)	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen bis sich die Thrombozytenzahl wieder auf Grad ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³) erholt hat, dann die Dosis um eine Stufe reduzieren.
Erhöhte Transaminase (AST/ALT)	Grad 2 (> 2,5 bis ≤ 5 × ULN)	Mit gleicher Dosis weiterbehandeln.
	Grad 3 (> 5 bis ≤ 20 × ULN)	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen bis sich AST/ALT wieder auf Grad ≤ 2 erholt hat, dann Dosis um eine Stufe reduzieren.
	Grad 4 (> 20 × ULN)	Trastuzumab emtansin absetzen.

Dosisänderungen bei Patienten mit MBC		
Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsänderung
Hyperbilirubinämie	Grad 2 ($> 1,5$ bis $\leq 3 \times \text{ULN}$)	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen bis sich Gesamtbilirubin wieder auf Grad $\leq 1,0$ erholt hat, dann mit der gleichen Dosis weiterbehandeln.
	Grad 3 (> 3 bis $\leq 10 \times \text{ULN}$)	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen bis sich Gesamtbilirubin wieder auf Grad ≤ 1 erholt hat, dann die Dosis um eine Stufe reduzieren.
	Grad 4 ($> 10 \times \text{ULN}$)	Trastuzumab emtansin absetzen.
Arzneimittelinduzierte Leberschäden (DILI, <i>drug-induced liver injury</i>)	Serumtransaminasen $> 3 \times \text{ULN}$ und gleichzeitig Gesamtbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$	Trastuzumab emtansin dauerhaft absetzen, wenn keine andere, wahrscheinliche Ursache für die Erhöhung der Leberenzyme und des Bilirubin vorliegt, z. B. Lebermetastasen oder Begleitmedikation.
Noduläre regenerative Hyperplasie (NRH)	Alle Grade	Trastuzumab emtansin dauerhaft absetzen.
Linksventrikuläre Dysfunktion	Symptomatische KHI	Trastuzumab emtansin absetzen.
	LVEF $< 40 \%$	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen. LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen. Wenn LVEF $< 40 \%$ bestätigt wird, Trastuzumab emtansin absetzen.
	LVEF 40% bis $\leq 45 \%$ und Verringerung liegt bei $\geq 10\%$ -Punkten gegenüber dem Ausgangswert	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen. LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen. Wenn die LVEF nicht wieder innerhalb von 10% -Punkten Abweichung gegenüber dem Ausgangswert liegt, Trastuzumab emtansin absetzen.
	LVEF 40% bis $\leq 45 \%$ und Verringerung liegt bei $< 10\%$ -Punkten gegenüber dem Ausgangswert	Behandlung mit Trastuzumab emtansin fortführen. LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen.
	LVEF $> 45 \%$	Behandlung mit Trastuzumab emtansin fortführen.
Periphere Neuropathie	Grad 3 - 4	Trastuzumab emtansin nicht verabreichen bis eine Verbesserung auf Grad ≤ 2 eingetreten ist.
Pulmonale Toxizität	Interstitielle Lungenerkrankung (<i>interstitial lung disease, ILD</i>) oder Pneumonitis	Trastuzumab emtansin dauerhaft absetzen.

ALT = Alanintransaminase; AST = Aspartattransaminase, KHI = kongestive Herzinsuffizienz, LVEF (*left ventricular ejection fraction*) = linksventrikuläre Auswurfraction, LVSD (*left ventricular systolic dysfunction*) = linksventrikuläre systolische Dysfunktion, TBILI (*total bilirubin*) = Gesamtbilirubin, ULN (*upper limit of normal*) = obere Grenze des Normalwertes

* Vor Behandlungsbeginn mit Trastuzumab emtansin.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wird eine vorgesehene Dosis versäumt, sollte diese sobald wie möglich verabreicht werden, ohne bis zum nächsten geplanten Zyklus zu warten. Der Anwendungsplan sollte so angepasst werden, dass zwischen den Dosen ein Abstand von 3 Wochen eingehalten wird. Die nächste Dosis sollte in Übereinstimmung mit den oben angegebenen Dosierungsempfehlungen verabreicht werden.

Periphere Neuropathie

Trastuzumab emtansin soll bei Patienten mit peripherer Neuropathie von Grad 3 oder 4 vorübergehend unterbrochen werden, bis eine Verbesserung auf Grad ≤ 2 erreicht ist. Bei der Wiederbehandlung kann eine Reduktion der Dosis gemäß Plan zur Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (siehe Tabelle 1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung ist bei Patienten ≥ 65 Jahren erforderlich. Die Daten zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten ≥ 75 Jahren sind unzureichend, da in dieser Subgruppe nur begrenzt Daten zur Verfügung stehen. Für Patienten ≥ 65 Jahren zeigt die Subgruppenanalyse von 345 Patienten aus der Studie MO28231 jedoch eine Tendenz zu einer höheren Inzidenz von unerwünschten Ereignissen der Grade 3, 4 und 5, von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und von unerwünschten Ereignissen, die zu einem Absetzen/einer Unterbrechung der Behandlung führten, aber mit einer vergleichbaren Inzidenz der unerwünschten Ereignisse von Grad 3 und höher, die als in Verbindung mit der Behandlung stehend klassifiziert wurden.

Aus einer populationspharmakokinetischen Analyse geht hervor, dass das Alter keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab emtansin hat (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann nicht bestimmt werden, da keine ausreichenden Daten vorliegen. Daher sollten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung engmaschig überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Trastuzumab emtansin nicht untersucht. Die Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörung soll aufgrund der bekannten Hepatotoxizität von Trastuzumab emtansin mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht, da es im Anwendungsgebiet Brustkrebs keine relevante Verwendung bei Kindern und Jugendlichen gibt.

Art der Anwendung

Kadcyla ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Trastuzumab emtansin muss von medizinischem Fachpersonal zubereitet und verdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Zubereitung und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Um Fehler bei der Behandlung mit dem Arzneimittel zu vermeiden, ist es wichtig, dass die Etiketten der Durchstechflaschen überprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet und angewendet werden soll, um Kadcyla (Trastuzumab emtansin) handelt und nicht um ein anderes Arzneimittel, das Trastuzumab enthält (z. B. Trastuzumab oder Trastuzumab Deruxtecan).

Thrombozytopenie

Thrombozytopenie, oder verringerte Thrombozytenzahl genannt, wurde unter Trastuzumab emtansin häufig beobachtet und war die häufigste Nebenwirkung, die zu einem Absetzen der Behandlung, einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung der Behandlung führte (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien waren Häufigkeit und Schweregrad von Thrombozytopenien bei asiatischen Patienten höher (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen die Thrombozytenzahl vor jeder Anwendung von Trastuzumab emtansin zu kontrollieren. Patienten mit Thrombozytopenie ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) und Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt werden (z. B. Warfarin, Heparin, niedermolekularen Heparinen), sollten während der Behandlung mit Trastuzumab emtansin engmaschig überwacht werden. Trastuzumab emtansin wurde bei Patienten mit Thrombozytenzahlen $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ vor Beginn der Behandlung nicht untersucht. Bei einer Thrombozytopenie von Grad 3 oder höher ($< 50\,000/\text{mm}^3$) darf Trastuzumab emtansin nicht verabreicht werden, bis sich die Thrombozytenzahl wieder auf Grad 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) erholt hat (siehe Abschnitt 4.2).

Blutungen

Fälle von Blutungsereignissen, einschließlich Blutungen des Zentralnervensystems sowie der Atemwege und des Gastrointestinaltrakts, wurden unter Behandlung mit Trastuzumab emtansin berichtet. Einige dieser Blutungsereignisse verliefen tödlich. In einigen der beobachteten Fälle hatten die Patienten eine Thrombozytopenie oder erhielten gleichzeitig eine Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern; in anderen Fällen lagen keine bekannten zusätzlichen Risikofaktoren vor. Die Anwendung der genannten Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen; bei medizinisch erforderlicher gleichzeitiger Anwendung, sollte eine zusätzliche Überwachung in Betracht gezogen werden.

Hepatotoxizität

Hepatotoxizität, vorwiegend in Form asymptomatischer Erhöhungen der Serumtransaminasenwerte (Transaminitis Grad 1 – 4), wurde in klinischen Studien während der Behandlung mit Trastuzumab emtansin beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Transaminasenerhöhungen waren im Allgemeinen vorübergehender Natur, mit maximalen Erhöhungen an Tag 8 nach der Verabreichung und nachfolgender Erholung auf Grad 1 oder weniger vor dem nächsten Zyklus. Eine kumulative Wirkung auf Transaminasen wurde ebenfalls beobachtet (der Anteil an Patienten mit Grad 1 – 2 ALT-/AST-Abweichungen steigt bei aufeinanderfolgenden Zyklen an).

Bei den meisten Patienten mit erhöhten Transaminasen verbesserten sich die Werte innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis von Trastuzumab emtansin auf Grad 1 oder auf normale Werte (siehe Abschnitt 4.8).

Bei mit Trastuzumab emtansin behandelten Patienten wurden schwerwiegende hepatobiliäre Erkrankungen, inklusive nodulärer regenerativer Hyperplasie (nodular regenerative hyperplasia - NRH) der Leber, von denen einige aufgrund eines arzneimittelinduzierten Leberschadens tödlich verliefen, beobachtet. Die beobachteten Fälle könnten von Begleiterkrankungen und/oder einer Begleitmedikation mit hepatotoxischem Potenzial beeinflusst worden sein.

Vor Einleitung einer Behandlung und vor jeder Dosis sollte die Leberfunktion überprüft werden. Patienten mit erhöhten ALT-Ausgangswerten (z. B. aufgrund von Lebermetastasen) können für Leberschäden prädisponiert sein und ein höheres Risiko für hepatische Ereignisse der Grade 3 - 5 oder erhöhte Werte bei Leberfunktionstests haben. Dosisreduktionen oder ein Absetzen der Behandlung aufgrund von erhöhten Serumtransaminasen und erhöhtem Gesamtbilirubin sind im Abschnitt 4.2 beschrieben.

Fälle nodulärer regenerativer Hyperplasie (NRH) der Leber wurden in Leberbiopsien von Patienten, die mit Trastuzumab emtansin behandelt wurden, festgestellt. NRH ist eine seltene Lebererkrankung, charakterisiert durch eine ausgedehnte gutartige Transformation des Leberparenchyms zu kleinen regenerativen Knötchen. NRH kann zu einem nicht-zirrhotischen Pfortaderhochdruck führen. Die Diagnose einer NRH lässt sich nur histopathologisch bestätigen. Bei allen Patienten mit klinischen Symptomen eines Pfortaderhochdrucks und/oder zirrroseähnlichen Erscheinungen, die bei einer Computertomographie (CT) der Leber sichtbar werden, aber mit normalen Transaminasenwerten und ohne weitere Manifestationen einer Zirrhose, sollte an eine NRH gedacht werden. Wird eine NRH diagnostiziert, muss die Behandlung mit Trastuzumab emtansin dauerhaft abgesetzt werden.

Trastuzumab emtansin wurde bei Patienten mit Serumtransaminasen $> 2,5 \times \text{ULN}$ oder Gesamtbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ vor Behandlungsbeginn nicht untersucht. Bei Patienten mit Serumtransaminasen $> 3 \times \text{ULN}$ und gleichzeitigen Gesamtbilirubinwerten $> 2 \times \text{ULN}$ sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Die Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörung soll mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Neurotoxizität

In klinischen Studien mit Trastuzumab emtansin wurde über periphere Neuropathie berichtet, die hauptsächlich von Grad 1 und vorwiegend sensorisch war. MBC-Patienten mit peripherer Neuropathie von $\geq$ Grad 3 bzw. EBC-Patienten mit peripherer Neuropathie von $\geq$ Grad 2 zu Studienbeginn wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Die Behandlung mit Trastuzumab emtansin sollte bei Patienten mit einer peripheren Neuropathie von Grad 3 oder 4 vorübergehend unterbrochen werden, bis die Symptome abklingen oder sich auf $\leq$ Grad 2 verbessern. Die Patienten sollten kontinuierlich klinisch auf Anzeichen/Symptome einer Neurotoxizität überwacht werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion

Bei mit Trastuzumab emtansin behandelten Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion. Da bei mit Trastuzumab emtansin behandelten Patienten eine linksventrikuläre Auswurfraction (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) $< 40\%$ beobachtet wurde, besteht das potenzielle Risiko für eine symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (KHI) (siehe Abschnitt 4.8). Allgemeine Risikofaktoren für kardiale Ereignisse und solche, die in adjuvanten Brustkrebs-Studien mit Trastuzumab-Behandlung identifiziert wurden, beinhalten: fortgeschrittenes Alter (> 50 Jahre), niedrige LVEF-Ausgangswerte ($< 55\%$), niedrige LVEF-Werte vor oder nach der Anwendung von Paclitaxel in der adjuvanten Phase, vorherige oder gleichzeitige Anwendung von antihypertensiven Arzneimitteln, vorherige Behandlung mit einem Anthrazyklin und ein hoher BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Die Herzfunktion sollte mit Standarduntersuchungen (Ultraschalluntersuchung des Herzens oder Multigated-Acquisition[MUGA]-Scan) vor Beginn einer Behandlung, sowie in regelmäßigen Abständen (z. B. alle drei Monate) während der Behandlung, kontrolliert werden. Im Falle einer linksventrikulären Dysfunktion sollte die Verabreichung verschoben oder die Behandlung bei Bedarf abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). In klinischen Studien hatten die eingeschlossenen Patienten vor Therapiebeginn eine LVEF von $\geq 50\%$. Patienten mit einer Anamnese von kongestiver Herzinsuffizienz (KHI), schwerwiegender, behandlungsbedürftiger kardialer Arrhythmie, Anamnese von Myokardinfarkt oder instabiler Angina innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung oder mit vorliegender Ruhedyspnoe wegen fortgeschrittener Malignität wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. In einer Beobachtungsstudie (BO39807) mit MBC-Patienten, die im Real-World-Setting eine LVEF von $40\% - 49\%$ zu Studienbeginn hatten, wurde ein Absinken der LVEF um $> 10\%$ gegenüber dem Ausgangswert und/oder eine KHI beobachtet. Die Entscheidung, Trastuzumab emtansin bei MBC-Patienten mit niedriger LVEF anzuwenden, darf nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen und die Herzfunktion ist bei diesen Patienten engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Pulmonale Toxizität

In klinischen Studien mit Trastuzumab emtansin wurde über Fälle interstitieller Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD) einschließlich Pneumonitis berichtet, die in einigen Fällen zu einem akuten respiratorischen Distress-Syndrom oder zum Tod führten (siehe Abschnitt 4.8). Die Zeichen und Symptome beinhalten Dyspnoe, Husten, Fatigue und Lungeninfiltrate.

Es wird empfohlen, Trastuzumab emtansin bei Patienten, bei denen die Diagnose ILD oder Pneumonitis gestellt wird, dauerhaft abzusetzen, außer bei Strahlenpneumonitis im adjuvanten Setting, bei welchem Trastuzumab emtansin bei $\geq$ Grad 3 oder bei Grad 2 und einem Nichtansprechen auf die Standardbehandlung dauerhaft abzusetzen ist (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Ruhedyspnoe aufgrund von Komplikationen einer fortgeschrittenen malignen Erkrankung, Begleiterkrankungen oder einer gleichzeitigen pulmonalen Strahlentherapie, können ein erhöhtes Risiko für pulmonale Ereignisse haben.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Die Behandlung mit Trastuzumab emtansin wurde bei Patienten, bei denen Trastuzumab wegen Reaktionen im Zusammenhang

mit einer Infusion (*infusion-related reactions*, IRR) dauerhaft abgesetzt wurde, nicht untersucht. Eine Behandlung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen. Patienten sollten insbesondere während der ersten Infusion engmaschig auf Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden.

In klinischen Studien wurden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (aufgrund von Zytokin-Freisetzung) berichtet, die durch eines oder mehrere der nachfolgenden Symptome charakterisiert sind: Hitzegefühl, Schüttelfrost, Fieber, Dyspnoe, Hypotonie, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Bronchospasmus und Tachykardie. Im Allgemeinen waren diese Symptome nicht schwer (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten Patienten klangen diese Reaktionen innerhalb von ein paar Stunden bis zu einem Tag nach Beendigung der Infusion ab. Bei Patienten mit einer schweren IRR sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Anzeichen und Symptome abklingen. Überlegungen in Bezug auf eine erneute Behandlung, sollten auf der Basis der klinischen Bewertung des Schweregrades der Reaktion erfolgen. Bei Auftreten einer lebensbedrohlichen Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion muss die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Die Behandlung mit Trastuzumab emtansin wurde bei Patienten, die Trastuzumab aufgrund einer Überempfindlichkeit dauerhaft abgesetzt haben, nicht untersucht. Eine Behandlung mit Trastuzumab emtansin wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Die Patienten sollten engmaschig auf das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen/allergischen Reaktionen überwacht werden, die dieselben klinischen Merkmale aufweisen können, wie eine IRR. In klinischen Studien mit Trastuzumab emtansin wurden schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Arzneimittel zur Behandlung derartiger Reaktionen sowie eine Notfallausrüstung sollten zum sofortigen Gebrauch bereitstehen. Bei Auftreten einer tatsächlichen Überempfindlichkeitsreaktion (bei der die Schwere der Reaktion mit nachfolgenden Infusionen zunimmt), muss die Behandlung mit Trastuzumab emtansin dauerhaft abgesetzt werden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Eine Extravasation von Trastuzumab emtansin während einer intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen hervorrufen. In Ausnahmefällen können schwere Gewebeläsionen und epidermale Nekrose auftreten. Falls es zu einer Extravasation kommt, ist die Infusion sofort abzubrechen und der Patient regelmäßig zu untersuchen, da eine Nekrose innerhalb von Tagen bis Wochen nach der Infusion auftreten kann.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 1,1 mg Polysorbat 20 pro 100-mg-Durchstechflasche und 1,7 mg Polysorbat 20 pro 160-mg-Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In-vitro-Metabolismusstudien in humanen Lebermikrosomen lassen darauf schließen, dass DM1, ein Bestandteil von Trastuzumab emtansin, hauptsächlich über CYP3A4 und in geringem Maße über CYP3A5 verstoffwechselt wird. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Hemmer (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol) mit Trastuzumab emtansin sollte aufgrund des Potenzials eines Anstiegs der DM1-Exposition und der Toxizität vermieden werden. Ziehen Sie ein alternatives Arzneimittel ohne oder mit minimalem Potenzial einer CYP3A4-Hemmung in Erwägung. Wenn eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Hemmer unvermeidbar ist, sollten Sie eine Verzögerung der Behandlung mit Trastuzumab emtansin in Betracht ziehen, bis die starken CYP3A4-Hemmer aus dem Blutkreislauf eliminiert sind (ungefähr 3 Eliminations-Halbwertszeiten der Inhibitoren). Wenn ein starker CYP3A4-Hemmer gleichzeitig verabreicht wird und eine Behandlung mit Trastuzumab emtansin nicht auf später verschoben werden kann, sollten die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten, während sie Trastuzumab emtansin erhalten und mindestens in den 7 Monaten nach der letzten Dosis von Trastuzumab emtansin, eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten, während sie Trastuzumab emtansin erhalten und mindestens in den 4 Monaten nach der letzten Dosis von Trastuzumab emtansin, eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Trastuzumab emtansin bei Schwangeren vor. Trastuzumab, ein Bestandteil von Trastuzumab emtansin, kann bei Verabreichung an eine schwangere Frau zur Schädigung oder zum Tod des Fötus führen. Nach der Markteinführung wurde bei Frauen, die mit Trastuzumab behandelt wurden, über Fälle von Oligohydramnie berichtet, von denen manche mit einer tödlich verlaufenden pulmonalen Hypoplasie des Fötus einhergingen. Tierexperimentelle Studien mit Maytansin, einem chemisch eng verwandten Wirkstoff aus derselben Substanzklasse der Maytansinoide wie DM1, lassen vermuten, dass DM1, die mikrotubulihehmende zytotoxische Komponente in Trastuzumab emtansin, wahrscheinlich teratogen und potenziell embryotoxisch ist (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Trastuzumab emtansin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen und Frauen sollten, bereits bevor sie schwanger werden, darüber informiert werden, dass die Möglichkeit einer Schädigung des Fötus besteht. Frauen, die schwanger werden, müssen sich umgehend an ihren Arzt wenden. Wenn eine schwangere Frau mit Trastuzumab emtansin behandelt wird, wird eine engmaschige Überwachung durch ein multidisziplinäres Team empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab emtansin in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergehen und die Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen besteht, sollte vor Beginn einer Behandlung mit Trastuzumab emtansin abgestillt werden. Frauen können 7 Monate nach Abschluss der Behandlung mit dem Stillen beginnen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Trastuzumab emtansin durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trastuzumab emtansin hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der Einfluss berichteter Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und verschwommenes Sehen, auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist nicht bekannt. Patienten mit Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (Hitzegefühl, Schüttelfrost, Fieber, Dyspnoe, Hypotonie, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Bronchospasmus oder Tachykardie) sollten angewiesen werden, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Trastuzumab emtansin wurde bei 2 611 Patienten mit Brustkrebs in klinischen Studien untersucht. In dieser Patientenpopulation

- waren die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (> 0,5 % der Patienten) Blutungen, Fieber, Thrombozytopenie, Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskel- und Skelettschmerzen und Erbrechen.
- waren die häufigsten Nebenwirkungen von Trastuzumab emtansin ($\geq 25\%$) Übelkeit, Ermüdung (Fatigue), Muskel- und Skelettschmerzen, Blutungen, Kopfschmerzen, erhöhte Transaminasen, Thrombozytopenie und periphere Neuropathie. Die Mehrzahl der berichteten Nebenwirkungen war vom Schweregrad 1 oder 2.
- waren die häufigsten Nebenwirkungen (> 2 %) nach NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) von Grad ≥ 3 : Thrombozytopenie, erhöhte Transaminasen, Anämie, Neutropenie, Fatigue und Hypokaliämie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen bei 2 611 Patienten, die in klinischen Studien mit Trastuzumab emtansin behandelt wurden, sind in Tabelle 3 dargestellt. Die unten aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe und Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet. Die Nebenwirkungen wurden unter Anwendung der NCI-CTCAE zur Bewertung der Toxizität berichtet.

Tabelle 3: Tabelle der Nebenwirkungen bei Patienten, die in klinischen Studien mit Trastuzumab emtansin behandelt wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Anämie
	Häufig	Neutropenie, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Periphere Neuropathie, Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl, Dysgeusie, eingeschränktes Erinnerungsvermögen
Augenerkrankungen	Häufig	Trockenes Auge, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion
Herzerkrankungen	Häufig	Linksventrikuläre Dysfunktion
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Blutung
	Häufig	Hypertonie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis, Husten, Dyspnoe
	Gelegentlich	Pneumonitis (ILD)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Stomatitis, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Abdominal- schmerz
	Häufig	Dyspepsie, Zahnfleischbluten
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Transaminasen erhöht
	Häufig	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Bi- lirubin im Blut erhöht
	Gelegentlich	Lebertoxizität, noduläre regenerative Hy- perplasie, portale Hypertonie
	Selten	Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	Häufig	Ausschlag, Pruritus, Alopezie, Nagelerkran- kung, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsys- tems, Arthralgie, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung, Fieber, Asthenie
	Häufig	Peripheres Ödem, Schüttelfrost
	Gelegentlich	Extravasation an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
	Gelegentlich	Strahlenbedingte Pneumonitis

Tabelle 3 enthält gepoolte Daten über den gesamten Behandlungszeitraum der MBC-Studien (n = 1 871; die mediane Anzahl der Trastuzumab-Emtansin-Zyklen betrug 10) und der KATHERINE-Studie (n = 740; die mediane Anzahl der Zyklen betrug 14).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thrombozytopenie

Eine Thrombozytopenie oder verminderte Thrombozytenzahl wurde bei 24,9 % der Patienten in klinischen Studien zu MBC mit Trastuzumab emtansin berichtet und war die häufigste Nebenwirkung, die zu einem Abbruch der Behandlung führte (2,6 %). Eine Thrombozytopenie wurde bei 28,6 % der Patienten in klinischen Studien zu EBC mit Trastuzumab emtansin berichtet und war bei allen Graden sowie bei Graden ≥ 3 die häufigste berichtete Nebenwirkung und auch die häufigste Nebenwirkung, die zu einem Behandlungsabbruch (4,2 %), einer Dosisunterbrechung und einer Dosisreduktion führte. Bei der Mehrzahl der Patienten waren die Ereignisse von Grad 1 oder 2 ($\geq 50\ 000/\text{mm}^3$), wobei der Tiefststand an Tag 8 auftrat und sich gewöhnlich bis zur nächsten vorgesehenen Dosis auf Grad 0 oder 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) gebessert hatte. In klinischen Studien waren Inzidenz und Schweregrad einer Thrombozytopenie bei asiatischen Patienten höher. Unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit betrug die Inzidenz von Ereignissen von Grad 3 oder 4 ($< 50\ 000/\text{mm}^3$) bei mit Trastuzumab emtansin behandelten Patienten mit MBC 8,7 % und 5,7 % bei Patienten mit EBC. Zu Dosisänderungen bei Thrombozytopenie siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Blutungen

Blutungsereignisse wurden bei 34,8 % der Patienten in klinischen Studien zu MBC mit Trastuzumab emtansin berichtet und die Inzidenz schwerer Blutungsereignisse (Grad ≥ 3) lag bei 2,2 %. Blutungsereignisse wurden bei 29,2 % der Patienten mit EBC berichtet und die Inzidenz schwerer Blutungsereignisse (Grad ≥ 3) betrug 0,4 %, einschließlich eines Ereignisses von Grad 5. In einigen der beobachteten Fälle hatten die Patienten eine Thrombozytopenie oder erhielten gleichzeitig eine Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern; in anderen Fällen lagen keine bekannten zusätzlichen Risikofaktoren vor. Fälle von Blutungsereignissen mit tödlichem Verlauf wurden sowohl bei MBC als auch EBC beobachtet.

Erhöhte Transaminasen (AST/ALT)

In klinischen Studien wurden während der Behandlung mit Trastuzumab emtansin Erhöhungen der Serumtransaminasen (Grad 1 - 4) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4), die im Allgemeinen vorübergehend waren. Ein kumulativer Effekt von Trastuzumab emtansin auf die Transaminasen, der im Allgemeinen nach Beendigung der Behandlung mit Trastuzumab emtansin wieder abklang, wurde festgestellt. Erhöhte Transaminasen wurden bei 24,2 % der Patienten, die in klinischen Studien zu MBC behandelt wurden, berichtet. Erhöhte AST- und ALT-Werte von Grad 3 oder 4 wurden bei 4,2 % bzw. 2,7 % der Patienten mit MBC berichtet und traten meist in den ersten Behandlungszyklen auf (1 - 6). Erhöhte Transaminasen wurden bei 32,6 % der Patienten mit EBC berichtet. Erhöhte Transaminasen von Grad 3 und 4 wurden bei 1,6 % der Patienten mit EBC berichtet. Die hepatischen Ereignisse von Grad ≥ 3 waren im Allgemeinen nicht mit einem schlechten klinischen Ergebnis assoziiert; die nachfolgenden Kontrollwerte zeigten eher eine Verbesserung auf Werte, die den Verbleib des Patienten in der Studie und die weitere Anwendung der Studienmedikation mit derselben oder einer reduzierten Dosis erlaubten. Zwischen der Gesamt-Trastuzumab-Emtansin-Exposition (Trastuzumab-Emtansin-AUC [area under the curve]), der maximalen Serumkonzentration von Trastuzumab emtansin (C_{max}), der Gesamt-Trastuzumab-Exposition (Trastuzumab-AUC) oder der C_{max} von DM1 und einem Anstieg der Transaminasen wurde kein Zusammenhang festgestellt. Zu Dosisänderungen bei erhöhten Transaminasen, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Linksventrikuläre Dysfunktion

Eine linksventrikuläre Dysfunktion wurde bei 2,2 % der Patienten, die in klinischen Studien zu MBC mit Trastuzumab emtansin behandelt wurden, berichtet. Bei der Mehrzahl dieser Ereignisse handelte es sich um asymptomatische Abnahmen der LVEF von Grad 1 oder 2. Ereignisse von Grad 3 oder 4 wurden bei 0,4 % der Patienten mit MBC berichtet. In einer Beobachtungsstudie (BO39807) kam es zu Behandlungsbeginn mit Trastuzumab emtansin bei ca. 22 % (7 von 32) der MBC-Patienten, die eine LVEF von 40 % - 49 % als Ausgangswert hatten, zu einer Abnahme der LVEF um > 10 % gegenüber dem Ausgangswert und/oder zu einer KHI. Die meisten dieser MBC-Patienten hatten andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Eine linksventrikuläre Dysfunktion trat bei 3,0 % der EBC-Patienten auf, bei 0,5 % der EBC-Patienten war diese von Grad 3, höhere Grade traten nicht auf. Für Dosisänderungen im Falle einer Abnahme der LVEF, siehe Tabelle 2 im Abschnitt 4.2 bzw. Abschnitt 4.4.

Periphere Neuropathie

In klinischen Studien mit Trastuzumab emtansin wurde über periphere Neuropathie berichtet, die meist von Grad 1 und vorwiegend sensorisch war. Bei MBC-Patienten lag die Gesamtinzidenz peripherer Neuropathie bei 29,0 % und für ≥ Grad 2 bei 8,6 %. Bei EBC-Patienten lag die Gesamtinzidenz für eine periphere Neuropathie bei 32,0 % und für ≥ Grad 2 bei 10,1 %.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sind durch eines oder mehrere der folgenden Symptome charakterisiert: Hitzegefühl, Schüttelfrost, Fieber, Dyspnoe, Hypotonie, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Bronchospasmus und Tachykardie. In klinischen Studien zu MBC mit Trastuzumab emtansin wurde bei 4,0 % der behandelten Patienten über Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion berichtet, wobei sechs Ereignisse von Grad 3 und keines von Grad 4 berichtet wurden. Bei 1,6 % der Patienten mit EBC wurde über Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion berichtet; es wurden keine Ereignisse von Grad 3 oder 4 berichtet. Die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion klangen innerhalb weniger Stunden bis zu einem Tag nach dem Ende der Infusion ab. In klinischen Studien wurde kein Zusammenhang mit der Dosis festgestellt. Zu Dosisänderungen bei Auftreten von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 2,6 % der behandelten Patienten in klinischen Studien zu MBC mit Trastuzumab emtansin berichtet, wobei ein Ereignis von Grad 3 und eins von Grad 4 berichtet wurden. Überempfindlichkeit wurde bei 2,7 % der Patienten mit EBC berichtet, bei 0,4 % der Patienten war diese von Grad 3, höhere Grade traten nicht auf. Insgesamt war die Mehrzahl der Überempfindlichkeitsreaktionen von leichtem oder mäßigem Schweregrad und klang nach der Behandlung ab. Zu Dosisänderungen bei Überempfindlichkeitsreaktionen, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunreaktion auf Trastuzumab emtansin. Insgesamt wurden 1 243 Patienten von sieben klinischen Studien zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf Anti-Wirkstoff-Antikörper gegen Trastuzumab emtansin getestet. Nach der Anwendung von Trastuzumab emtansin wurden 5,1 % (64/1 243) der Patienten zu einem oder mehreren Zeitpunkten nach der Anwendung positiv auf Antikörper gegen Trastuzumab emtansin getestet. In den Studien der Phase I und II wurden 6,4 % (24/376) der Patienten positiv auf Anti-Trastuzumab-Emtansin-Antikörper getestet. In der EMILIA-Studie (TDM4370g/BO21977) wurden 5,2 % (24/466) der Patienten positiv auf Anti-Trastuzumab-Emtansin-Antikörper getestet, davon waren 13 Patienten auch positiv auf neutralisierende Antikörper. In der KATHERINE-Studie (BO27938) wurden 4,0 % (16/401) der Patienten positiv auf Anti-Trastuzumab-Emtansin-Antikörper getestet, davon waren 5 Patienten auch positiv auf neutralisierende Antikörper. Aufgrund des geringen Auftretens von Anti-Wirkstoff-Antikörpern ist die Wirkung dieser Antikörper auf die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit und/oder Wirksamkeit von Trastuzumab emtansin nicht bekannt.

Extravasation

In klinischen Studien mit Trastuzumab emtansin wurden Reaktionen infolge einer Extravasation beobachtet. Diese Reaktionen waren gewöhnlich leicht oder moderat und beinhalteten Erythem, Druckempfindlichkeit, Hautreizung, Schmerzen oder Schwellung an der Infusionsstelle. Diese Reaktionen wurden in den ersten 24 Stunden nach der Infusion häufiger beobachtet. Nach der Markteinführung wurden innerhalb von Tagen bis Wochen nach der Infusion Fälle von epidermalen Verletzungen oder Nekrose nach einer Extravasation beobachtet. Bisher ist keine spezifische Behandlung bei einer Extravasation von Trastuzumab emtansin bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Laborwertveränderungen

In den Tabellen 4 und 5 sind die Laborwertveränderungen bei mit Trastuzumab emtansin behandelten Patienten in der klinischen Studie TDM4370g/BO21977/EMILIA und der Studie BO27938/KATHERINE dargestellt.

Tabelle 4: Laborwertveränderungen bei mit Trastuzumab emtansin behandelten Patienten in der Studie TDM4370g/BO21977/EMILIA

Parameter	Trastuzumab emtansin (n = 490)		
	Alle Grade (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)
Leberwerte			
Erhöhtes Bilirubin	21	< 1	0
Erhöhte AST	98	8	< 1
Erhöhte ALT	82	5	< 1
Hämatologische Parameter			



Parameter	Trastuzumab emtansin (n = 490)		
	Alle Grade (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)
Verminderte Thrombozytenzahl	85	14	3
Verminderter Hämoglobinwert	63	5	1
Verminderte Neutrophilenzahl	41	4	< 1
Kalium			
Verminderter Kaliumspiegel	35	3	< 1

Tabelle 5: Laborwertveränderungen bei mit Trastuzumab emtansin behandelten Patienten in der Studie B027938/KATHERINE

Parameter	Trastuzumab emtansin (n = 740)		
	Alle Grade (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)
Leberwerte			
Erhöhtes Bilirubin	11	0	0
Erhöhte AST	79	< 1	0
Erhöhte ALT	55	< 1	0
Hämatologische Parameter			
Verminderte Thrombozytenzahl	51	4	2
Verminderter Hämoglobinwert	31	1	0
Verminderte Neutrophilenzahl	24	1	0
Kalium			
Verminderter Kaliumspiegel	26	2	< 1

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0

Fax: +49 6103 77 1234

Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein Antidot bei einer Überdosierung mit Trastuzumab emtansin bekannt. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Über Fälle von Überdosierung bei der Behandlung mit Trastuzumab emtansin wurde berichtet. Die meisten Fälle gingen mit einer Thrombozytopenie einher und es kam zu einem Todesfall. Bei diesem Todesfall hatte der Patient fälschlicherweise Trastuzumab emtansin in einer Dosierung von 6 mg/kg erhalten und starb etwa 3 Wochen nach der Überdosis; ein kausaler Zusammenhang mit Trastuzumab emtansin ist nicht erwiesen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, HER2-Inhibitoren, ATC-Code: L01FD03

Wirkmechanismus

Kadcyla, Trastuzumab emtansin, ist ein gegen HER2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat und enthält Trastuzumab, einen humanisierten Anti-HER2-IgG1-Antikörper, der über die stabile Thioether-Linker MCC (4-[N-Maleimidomethyl]cyclohexan-1-carboxylat) kovalent an den Mikrotubuli-Hemmer DM1 (ein Maytansin-Derivat) gebunden ist. Emtansin bezeichnet den MCC-DM1-Komplex. An jedes Molekül Trastuzumab sind im Durchschnitt 3,5 DM1-Moleküle konjugiert.

Die Konjugation von DM1 an Trastuzumab verleiht dem Zytostatikum eine Selektivität für Tumorzellen mit Überexpression von HER2, wodurch die intrazelluläre Abgabe von DM1 direkt an maligne Zellen verstärkt wird. Nach Bindung an HER2 unterliegt Trastuzumab emtansin einer rezeptorvermittelten Internalisierung und einem nachfolgenden lysosomalen Abbau, woraus die Freisetzung DM1-haltiger zytotoxischer Katabolite (hauptsächlich Lysin-MCC-DM1) resultiert.

Trastuzumab emtansin besitzt sowohl den Wirkmechanismus von Trastuzumab als auch den von DM1:

- Trastuzumab emtansin bindet wie Trastuzumab an die Subdomäne IV in der extrazellulären Domäne von HER2 sowie an Fcγ-Rezeptoren und Komplement C1q. Zudem hemmt Trastuzumab emtansin wie Trastuzumab die Abtrennung der extrazellulären Domäne von HER2, inhibiert die Signalübertragung über Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3-K) und vermittelt eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) in Brustkrebszellen vom Menschen, die HER2 überexprimieren.
- DM1, die zytotoxische Komponente von Trastuzumab emtansin, bindet an Tubulin. Durch die Hemmung der Polymerisation von Tubulin führen sowohl DM1 als auch Trastuzumab emtansin zu einem Verharren der Zellen in der G2/M-Phase des Zellzyklus, was letztlich zum apoptotischen Zelltod führt. Die Ergebnisse von *In-vitro*-Assays zur Bestimmung der Zytotoxizität zeigen, dass DM1 20- bis 200-mal wirksamer als Taxane und Vincaalkaloide ist.
- Die MCC-Brücke soll die systemische Freisetzung von DM1 begrenzen und dessen zielgerichtete Abgabe verstärken. Dies wurde durch Nachweis sehr niedriger Spiegel von freiem DM1 im Plasma belegt.

Klinische Wirksamkeit

Brustkrebs im Frühstadium

BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) ist eine randomisierte, multizentrische, offene Studie mit 1 486 Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach Abschluss einer präoperativen systemischen Behandlung, die Chemotherapie und eine HER2-gerichtete Behandlung einschloss, residuelle invasive Tumoren in der Brust und/oder in den axillären Lymphknoten hatten (Patienten, die keine pathologische Komplettremission hatten [*pathological complete response*, pCR]). Die Patienten konnten mehr als eine HER2-gerichtete Behandlung erhalten haben. Die Patienten erhielten eine Strahlentherapie und/oder eine Hormontherapie gleichzeitig mit der Studienbehandlung, gemäß lokalen Richtlinien. Proben von Brustgewebe mussten eine HER2-Überexpression, definiert als 3+ IHC oder ISH-Amplifikationsratio $\geq 2,0$ aufweisen, bestimmt in einem zentralen Labor. Die Patienten wurden randomisiert (1:1), um entweder Trastuzumab oder Trastuzumab emtansin zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach klinischem Zustand (operabel vs. inoperabel) bei Vorstellung, Hormonrezeptorstatus, präoperativer HER2-gerichteter Behandlung (Trastuzumab, Trastuzumab plus zusätzliche[n] HER2-gerichtete[n] Substanz[en]) und pathologischem Lymphknotenstatus nach präoperativer Behandlung stratifiziert.

Trastuzumab emtansin wurde intravenös mit 3,6 mg/kg an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Trastuzumab wurde intravenös mit 6 mg/kg an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Die Patienten wurden über 14 Zyklen mit Trastuzumab emtansin oder Trastuzumab behandelt, es sei denn, sie hatten ein Rezidiv, zogen ihre Einwilligung zurück oder hatten eine inakzeptable Toxizität, was auch immer zuerst eintrat. Die Patienten, bei denen die Behandlung mit Trastuzumab emtansin nicht fortgesetzt wurde, konnten die Dauer ihrer geplanten Studienbehandlung, von bis zu 14 Zyklen, mit einer HER2-gerichteten Behandlung mit Trastuzumab vervollständigen, wenn indiziert und basierend auf Erwägungen zur Toxizität und nach Ermessen des Prüfarztes.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das invasiv-krankheitsfreie Überleben (*invasive disease-free survival*, IDFS). IDFS wurde definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines ipsilateralen invasiven Brusttumor-Rezidivs, eines ipsilateralen lokalen oder regionalen invasiven Brusttumor-Rezidivs, dem Auftreten eines Fernrezidivs, eines kontralateralen invasiven Brustkrebses oder Tod jeglicher Ursache. Zusätzliche Endpunkte schlossen IDFS einschließlich eines zweiten primären Nicht-Brustkrebses, krankheitsfreies Überleben (*disease-free survival*, DFS), Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und fernrezidiv-freies Intervall (*distant recurrence-free interval*, DRFI) ein.

Die Patientendemographien und Tumorcharakteristika zu Behandlungsbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug etwa 49 Jahre (Bereich: 23 – 80 Jahre), 72,8 % waren Kaukasier, 8,7 % Asiaten und 2,7 % Schwarze oder Afroamerikaner. Bis auf 5 Patienten waren alle Patienten Frauen; 3 Männer wurden in den Trastuzumab-Arm und 2 in den Trastuzumab-Emtansin-Arm eingeschlossen. 22,5 % der Patienten wurden in Nordamerika in die Studie eingeschlossen, 54,2 % in Europa und 23,3 % im Rest der Welt. Tumorprognostische Charakteristika, einschließlich Hormonrezeptorstatus (positiv: 72,3 %, negativ: 27,7 %), klinisches Stadium bei Vorstellung (inoperabel: 25,3 %, operabel: 74,8 %) und pathologischer Lymphknotenstatus nach präoperativer Behandlung (Lymphknoten-positiv: 46,4 %, Lymphknoten-negativ oder nicht bewertet: 53,6 %) waren in den Studienarmen vergleichbar.

Die Mehrzahl der Patienten (76,9 %) hatte ein Anthrazyklin-haltiges neoadjuvantes Chemotherapieregime erhalten. 19,5 % der Patienten erhielten als Teil der neoadjuvanten Behandlung zusätzlich zu Trastuzumab eine andere HER2-gerichtete Substanz. 93,8 % dieser Patienten erhielten Pertuzumab. Alle diese Patienten hatten Taxane als Teil ihrer neoadjuvanten Chemotherapie erhalten.

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des IDFS bei Patienten beobachtet, die Trastuzumab emtansin im Vergleich zu Trastuzumab erhielten, siehe Tabelle 6.

Die finale deskriptive IDFS-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 385 IDFS-Ereignisse beobachtet worden waren und zeigte Ergebnisse, die mit der Primäranalyse übereinstimmten (HR = 0,54; 95%-KI: 0,44 – 0,66), siehe Abbildung 1. Die zweite OS-Zwischenanalyse wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 101 Monaten durchgeführt und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS bei Patienten, die Trastuzumab emtansin im Vergleich zu Trastuzumab erhielten (nicht stratifizierte HR = 0,66; 95%-KI: 0,51 – 0,87, p = 0,0027). Siehe Tabelle 6 und Abbildung 2.



Tabelle 6: Zusammenfassung der Wirksamkeit aus Studie B027938 (KATHERINE)

	Trastuzumab n = 743	Trastuzumab emtansin n = 743
Primärer Endpunkt		
Invasiv-krankheitsfreies Überleben (IDFS)^{1,3}		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	165 (22,2 %)	91 (12,2 %)
HR [95%-KI]	0,50 [0,39; 0,64]	
p-Wert (Log-Rank-Test, nicht stratifiziert)	< 0,0001	
3-Jahres-Rate ohne Ereignis ² , % [95%-KI]	77,02 [73,78; 80,26]	88,27 [85,81; 90,72]
Sekundäre Endpunkte³		
Gesamtüberleben (OS)⁴		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	126 (17,0 %)	89 (12,0 %)
HR [95%-KI]	0,66 [0,51; 0,87]	
p-Wert (Log-Rank-Test, nicht stratifiziert)	0,0027	
7-Jahres-Überlebensrate ² , % [95%-KI]	84,4 [81,58; 87,16]	89,1 [86,71; 91,42]
IDFS einschließlich eines zweiten primären Nicht-Brustkrebses^{1,5}		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	167 (22,5 %)	95 (12,8 %)
HR [95%-KI]	0,51 [0,40; 0,66]	
p-Wert (Log-Rank-Test, nicht stratifiziert)	< 0,0001	
3-Jahres-Rate ohne Ereignis ² , % [95%-KI]	76,9 [73,65; 80,14]	87,7 [85,18; 90,18]
Krankheitsfreies Überleben (DFS)^{1,5}		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	167 (22,5 %)	98 (13,2 %)
HR [95%-KI]	0,53 [0,41; 0,68]	
p-Wert (Log-Rank-Test, nicht stratifiziert)	< 0,0001	
3-Jahres-Rate ohne Ereignis ² , % [95%-KI]	76,9 [73,65; 80,14]	87,41 [84,88; 89,93]
Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)^{1,5}		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	121 (16,3 %)	78 (10,5 %)
HR [95%-KI]	0,60 [0,45; 0,79]	
p-Wert (Log-Rank-Test, nicht stratifiziert)	0,0003	
3-Jahres-Rate ohne Ereignis ² , % [95%-KI]	83,0 [80,10; 85,92]	89,7 [87,37; 92,01]

Abkürzungen (Tabelle 6): HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

¹ Daten aus der Primäranalyse

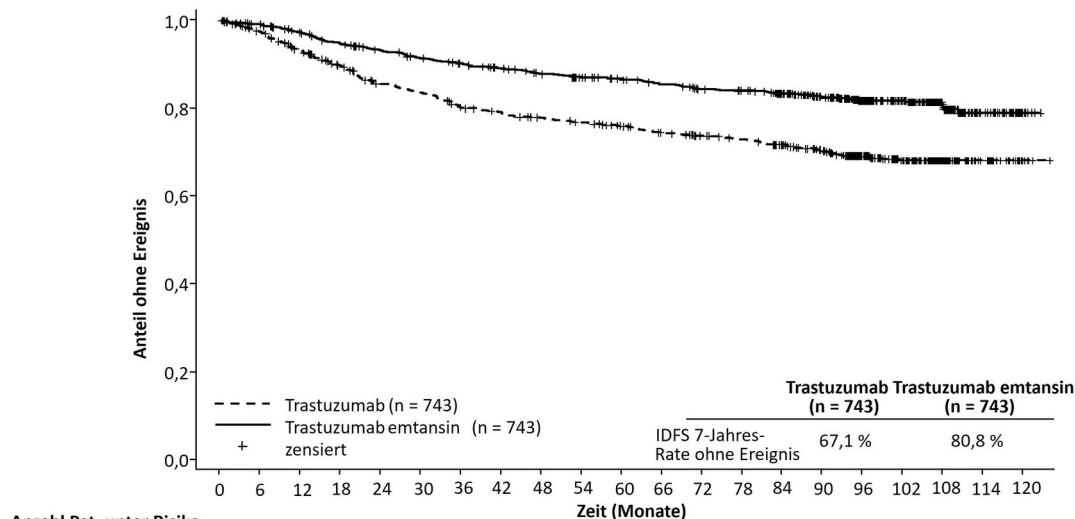
² 3-Jahres-Rate ohne Ereignis und 7-Jahres-Überlebensrate von Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet

³ Hierarchisches Testen angewendet bei IDFS und OS

⁴ Daten aus der zweiten OS-Zwischenanalyse

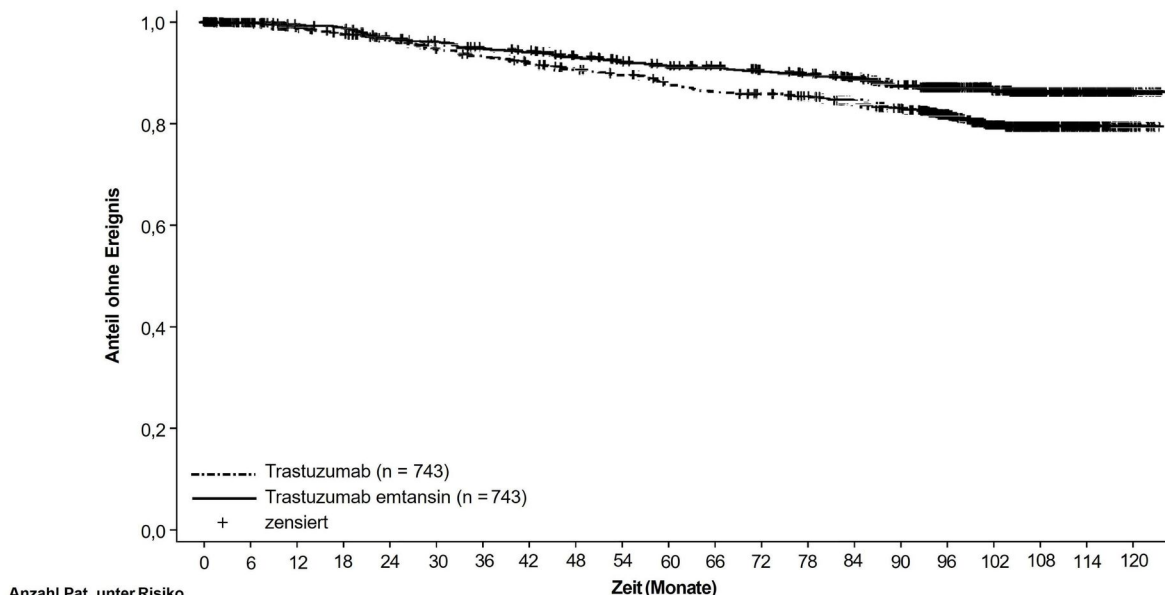
⁵ Diese sekundären Endpunkte wurden nicht bezüglich Multiplizität adjustiert

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des invasiv-krankheitsfreien Überlebens in der KATHERINE-Studie (aktualisierte Analyse)



Anzahl Pat. unter Risiko		Zeit (Monate)																							
Trastuzumab		743	677	636	595	556	540	511	495	485	475	460	444	431	421	397	368	238	187	74	42	2			
Pat. mit IDFS-Ereignis		0	22	54	84	115	131	156	169	175	182	188	200	204	210	220	229	235	239	239	239	239			
Patienten, zensiert		0	44	53	64	72	72	76	79	83	86	95	99	108	112	126	146	270	317	430	462	502			
Trastuzumab emtansin		743	708	682	658	637	620	605	591	574	561	548	537	521	516	481	443	281	236	89	50	3			
Pat. mit IDFS-Ereignis		0	7	23	44	57	70	81	88	98	104	108	116	124	126	131	137	141	142	145	146	146			
Patienten, zensiert		0	28	38	41	49	53	57	64	71	78	87	90	98	101	131	163	321	365	509	547	594			

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der KATHERINE-Studie (aktualisierte Analyse)



Anzahl Pat. unter Risiko		Zeit (Monate)																						
Trastuzumab		743	696	677	661	643	625	616	600	586	576	558	549	543	532	511	490	374	280	146	72	9		
Patienten mit OS-Ereignis		0	1	7	16	22	36	43	53	62	68	81	90	92	95	102	110	117	125	126	126	126		
Patienten, zensiert		0	46	59	66	78	82	84	90	96	99	104	104	108	116	130	143	252	338	471	545	608		
Trastuzumab emtansin		743	719	702	695	675	662	649	642	626	614	604	597	585	576	554	530	394	312	158	93	14		
Patienten mit OS-Ereignis		0	1	3	8	21	26	34	39	46	53	59	59	64	69	74	83	86	88	89	89	89		
Patienten, zensiert		0	23	38	40	47	55	60	62	71	76	80	87	94	98	115	130	263	343	496	561	640		

In der KATHERINE-Studie wurde in allen präspezifizierten, bewerteten Subgruppen ein konsistenter Nutzen der Behandlung mit Trastuzumab emtansin bzgl. IDFS gesehen, was die Gesamtergebnisse unterstützt.

Metastasierter BrustkrebsTDM4370g/BO21977 (EMILIA)

Eine randomisierte, multizentrische, internationale, unverblindete klinische Phase-III-Studie wurde bei Patienten mit HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs (*locally advanced breast cancer*, LABC) oder metastasiertem Brustkrebs (*metastatic breast cancer*, MBC) durchgeführt, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben. Eingeschlossen wurden auch Patienten, die zuvor im adjuvanten Setting mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden und die während oder innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der adjuvanten Therapie einen Rückfall erlitten. Nur Patienten mit Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status (ECOG-PS) von 0 – 1 kamen für eine Teilnahme in Frage. Vor der Aufnahme in die Studie musste in Proben von Brustgewebe der HER2-positive Status (definiert anhand eines IHC Punktwertes von 3 + oder einer Genamplifikation durch ISH) zentral bestätigt werden. Die Merkmale der Patienten und Tumoren vor Therapiebeginn waren zwischen den Behandlungsgruppen gut ausgewogen. Patienten mit behandelten Gehirnmetastasen waren für einen Studieneinschluss geeignet, wenn bei ihnen keine Behandlung zur Kontrolle ihrer Symptome erforderlich war. Bei den zu Trastuzumab emtansin randomisierten Patienten betrug das mediane Alter 53 Jahre, die meisten Patienten waren weiblich (99,8 %), die Mehrzahl waren Kaukasier (72 %) und 57 % hatten eine Östrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptor-positive Tumorerkrankung. In der Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Trastuzumab emtansin mit der von Lapatinib plus Capecitabin verglichen. Insgesamt wurden 991 Patienten nach folgendem Schema zu Trastuzumab emtansin oder Lapatinib plus Capecitabin randomisiert:

- Arm mit Trastuzumab emtansin: Trastuzumab emtansin 3,6 mg/kg intravenös über 30 - 90 Minuten an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus
- Kontrollarm (Lapatinib plus Capecitabin): Lapatinib 1 250 mg/Tag oral einmal täglich in einem 21-tägigen Zyklus plus Capecitabin 1 000 mg/m² oral zweimal täglich an Tag 1 - 14 eines 21-tägigen Zyklus

Die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte der Studie waren progressionsfreies Überleben (*progression free survival* - PFS), untersucht durch ein unabhängiges Review-Komitee (Independent Review Committee - IRC) und Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) (siehe Tabelle 7 und Abbildungen 3 und 4).

Die Zeit bis zur Progression der Symptome, definiert als Abnahme des Punktwertes um 5 Punkte auf der Teilskala Trials Outcome Index-Breast (TOI-B) des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life (FACT-B QoL), wurde während der klinischen Studie ebenfalls bestimmt. Eine Änderung des TOI-B-Punktwertes um 5 Punkte gilt als klinisch relevant. Kadcyla verlängerte die von den Patienten berichtete Zeit bis zur Symptomprogression auf 7,1 Monate im Vergleich zu 4,6 Monaten im Kontrollarm (Hazard Ratio 0,796 [0,667; 0,951]; p-Wert 0,0121). Die Daten beruhen auf einer offenen Studie und es können keine sicheren Schlussfolgerungen gezogen werden.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Wirksamkeit aus der Studie TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + Capecitabin n = 496	Trastuzumab emtansin n = 495
Primäre Endpunkte		
Von einem unabhängigen Kontrollgremium (Independent Review Committee - IRC) beurteiltes progressionsfreies Überleben (PFS)		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	6,4	9,6
Hazard Ratio (stratifiziert*)	0,650	
95-%-KI für Hazard Ratio	(0,549; 0,771)	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert*)	< 0,0001	
Gesamtüberleben (OS)**		
Anzahl (%) verstorbener Patienten	182 (36,7 %)	149 (30,1 %)
Mediane Überlebensdauer (Monate)	25,1	30,9
Hazard Ratio (stratifiziert*)	0,682	
95-%-KI für Hazard Ratio	(0,548; 0,849)	
p-Wert (Log-Rank-Test*)	0,0006	
Wichtigste sekundäre Endpunkte		
Vom Prüfarzt beurteiltes PFS		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	335 (67,5 %)	287 (58,0 %)
Mediane Dauer von PFS (Monate)	5,8	9,4
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,658 (0,560; 0,774)	
p-Wert (Log-Rank-Test*)	< 0,0001	
Objektive Ansprechrates (<i>objective response rate</i> – ORR)		
Patienten mit messbarer Erkrankung	389	397
Anzahl Patienten mit objektivem Ansprechen (<i>objective response</i> - OR) (%)	120 (30,8 %)	173 (43,6 %)

	Lapatinib + Capecitabin n = 496	Trastuzumab emtansin n = 495
Differenz (95%-KI)	12,7 % (6,0; 19,4)	
p-Wert (Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test*)	0,0002	
Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)		
Anzahl Patienten mit OR	120	173
Medianes 95%-KI	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

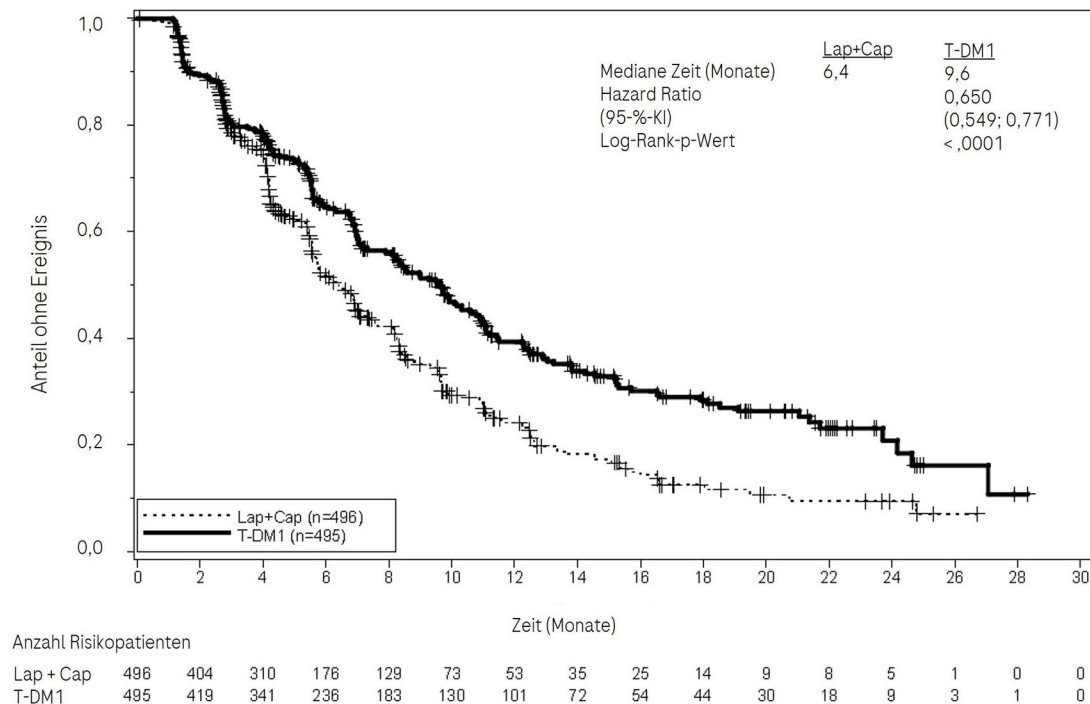
OS (*overall survival*): Gesamtüberleben; PFS (*progression free survival*): progressionsfreies Überleben; ORR (*objective response rate*): objektive Ansprechrare; OR (*objective response*): objektives Ansprechen; IRC (Independent Review Committee): unabhängiges Kontroll Komitee; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

* Stratifiziert nach: geographischer Region (USA, Westeuropa, andere), Anzahl chemotherapeutischer Vorbehandlungen gegen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Tumorerkrankung (0 - 1 vs. > 1) und viszerale bzw. nicht viszerale Erkrankung.

** Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (OS) wurde durchgeführt, nachdem 331 Ereignisse beobachtet wurden. Da die prä-spezifizierte Wirksamkeitsgrenze zu diesem Zeitpunkt überschritten war, wird diese Analyse als endgültige Analyse betrachtet.

Ein Behandlungserfolg war in der Subgruppe mit Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der adjuvanten Therapie einen Rückfall erlitten und keine vorangegangene systemische Krebstherapie im metastasierten Setting erhalten hatten, ersichtlich (n = 118); Hazard Ratios für PFS und OS lagen bei 0,51 (95%-KI: 0,30; 0,85) bzw. 0,61 (95%-KI: 0,32; 1,16). Das mediane PFS und OS für die mit Trastuzumab emtansin behandelte Gruppe lag bei 10,8 Monaten bzw. bei nicht erreicht, verglichen mit 5,7 Monaten bzw. 27,9 Monaten in der Lapatinib plus Capecitabin-Gruppe.

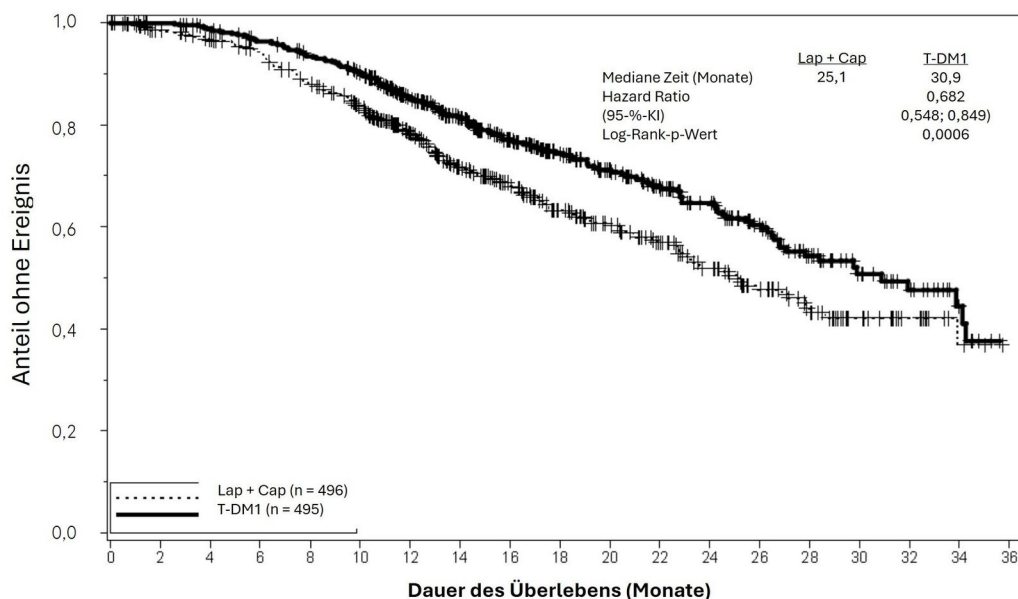
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das vom IRC beurteilte progressionsfreie Überleben



T-DM1: Trastuzumab emtansin; Lap: Lapatinib; Cap: Capecitabin

Hazard Ratio basierend auf einem stratifizierten Cox-Modell bestimmt; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens



Anzahl Risikopatienten

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

T-DM1: Trastuzumab emtansin; Lap: Lapatinib; Cap: Capecitabin

Hazard Ratio basierend auf einem stratifizierten Cox-Modell bestimmt; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt.

In der Studie TDM4370g/BO21977 wurde bei der Mehrzahl der zuvor spezifizierten ausgewerteten Subgruppen durchgängig ein Nutzen der Behandlung mit Trastuzumab emtansin festgestellt. Dies stützt die Robustheit des Gesamtergebnisses. In der Subgruppe der Patienten mit hormonrezeptor-negativer Erkrankung (n = 426) lagen die Hazard Ratios für PFS und OS bei 0,56 (95%-KI: 0,44; 0,72) bzw. 0,75 (95%-KI: 0,54; 1,03). In der Subgruppe der Patienten mit hormonrezeptor-positiver Erkrankung (n = 545) lagen die Hazard Ratios für PFS und OS bei 0,72 (95%-KI: 0,58; 0,91) bzw. 0,62 (95%-KI: 0,46; 0,85).

In der Subgruppe der Patienten mit nicht messbarer Erkrankung (n = 205) lagen die Hazard Ratios für PFS und OS basierend auf IRC-Bewertungen bei 0,91 (95%-KI: 0,59; 1,42) bzw. 0,96 (95%-KI: 0,54; 1,68). Bei Patienten ≥ 65 Jahre (n = 138 über beide Behandlungsarme verteilt) lagen die Hazard Ratios für PFS und OS bei 1,06 (95%-KI: 0,68; 1,66) bzw. 1,05 (95%-KI: 0,58; 1,91). Bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren (n = 113) lagen die Hazard Ratios für PFS und OS basierend auf IRC-Bewertungen bei 0,88 (95%-KI: 0,53; 1,45) bzw. 0,74 (95%-KI: 0,37; 1,47). Für Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter lagen die Hazard Ratios für PFS und OS basierend auf IRC-Bewertungen bei 3,51 (95%-KI: 1,22; 10,13) bzw. 3,45 (95%-KI: 0,94; 12,65). Die Subgruppe der Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter zeigte keinen Nutzen bezüglich PFS oder OS, aber war zu klein (n = 25), um definitive Schlussfolgerungen zu ziehen.

In der beschreibenden Nachbeobachtungsanalyse zum Gesamtüberleben lag die Hazard Ratio bei 0,75 (95%-KI: 0,64; 0,88). Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens betrug im Trastuzumab emtansin Arm 29,9 Monate verglichen mit 25,9 Monaten im Lapatinib plus Capecitabin Arm. Zum Zeitpunkt der beschreibenden Nachbeobachtungsanalyse zum Gesamtüberleben hatten insgesamt 27,4 % der Patienten aus dem Lapatinib plus Capecitabin Arm in den Trastuzumab emtansin Arm gewechselt. In einer Sensitivitätsanalyse, in der Patienten zum Zeitpunkt ihres Wechsels zensiert wurden, lag die Hazard Ratio bei 0,69 (95%-KI: 0,59; 0,82). Die Ergebnisse dieser beschreibenden Nachbeobachtungsanalyse entsprechen denen der konfirmatorischen Analyse zum Gesamtüberleben.

TDM4450g

In dieser randomisierten, multizentrischen offenen Phase-II-Studie wurde die Wirkung von Trastuzumab emtansin im Vergleich zu Trastuzumab plus Docetaxel bei Patienten mit HER2-positivem MBC untersucht, die keine vorangegangene Chemotherapie zur Behandlung einer metastasierten Erkrankung erhalten hatten. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Trastuzumab emtansin 3,6 mg/kg intravenös alle 3 Wochen (n = 67) oder Trastuzumab als Initialdosis von 8 mg/kg intravenös, gefolgt von 6 mg/kg intravenös alle 3 Wochen plus Docetaxel 75 mg/m² - 100 mg/m² intravenös alle 3 Wochen (n = 70).

Der primäre Endpunkt war das vom Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS). Im Arm mit Trastuzumab plus Docetaxel betrug das mediane PFS 9,2 Monate und im Arm mit Trastuzumab emtansin 14,2 Monate (Hazard Ratio 0,59; p = 0,035). Die mediane Beobachtungszeit lag in beiden Armen bei etwa 14 Monaten. Die objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) betrug 58,0 % mit Trastuzumab plus Docetaxel und 64,2 % mit Trastuzumab emtansin. Die mediane Ansprechdauer wurde mit Trastuzumab emtansin nicht erreicht, während sie im Kontrollarm 9,5 Monate betrug.

TDM4374g

In dieser einarmigen offenen Phase-II-Studie wurde die Wirkung von Trastuzumab emtansin bei Patienten mit HER2-positivem un-

heilbarem LABC oder MBC untersucht. Alle Patienten hatten eine vorangegangene gegen HER2 gerichtete Behandlung (Trastuzumab und Lapatinib) und eine Chemotherapie (Anthrazyklin, Taxan und Capecitabin) im neoadjuvanten, adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten. Die mediane Zahl der Krebsmedikamente, die die Patienten in einer dieser Phasen erhalten hatten, betrug 8,5 (Bandbreite 5 - 19) und im metastasierten Setting lag sie bei 7,0 (Bandbreite 3 - 17). Dabei wurden alle zur Behandlung von Brustkrebs vorgesehenen Arzneimittel berücksichtigt.

Die Patienten (n = 110) erhielten alle 3 Wochen 3,6 mg/kg Trastuzumab emtansin intravenös bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Die wichtigsten Wirksamkeitsparameter waren ORR, basierend auf einer unabhängigen radiologischen Beurteilung, sowie die Dauer des objektiven Ansprechens. Die ORR betrug 32,7 % (95%-KI: 24,1; 42,1) n = 36 Patienten mit Ansprechen, sowohl nach der Beurteilung des IRC als auch der des Prüfarztes. Die mediane Ansprechdauer durch das IRC wurde nicht erreicht (95%-KI, 4,6 Monate bis nicht abschätzbar).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trastuzumab emtansin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die populationspharmakokinetische Analyse lässt auf keinen Unterschied bezüglich der Trastuzumab-Emtansin-Exposition, basierend auf dem Krankheitsstatus (adjuvantes vs. metastasiertes Setting), schließen.

Resorption

Trastuzumab emtansin wird intravenös verabreicht. Es wurden keine Studien mit anderen Arten der Anwendung durchgeführt.

Verteilung

Patienten in der Studie TDM4370g/B021977 und in der Studie B029738, die alle 3 Wochen 3,6 mg/kg Trastuzumab emtansin intravenös erhielten, hatten in Zyklus 1 eine mittlere maximale Serumkonzentration (C_{max}) von Trastuzumab emtansin von 83,4 ($\pm$ 16,5) μ g/ml bzw. 72,6 ($\pm$ 24,3) μ g/ml. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse nach intravenöser Anwendung betrug das zentrale Verteilungsvolumen von Trastuzumab emtansin 3,13 l und entsprach in etwa dem Plasmavolumen.

Biotransformation (Trastuzumab emtansin und DM1)

Es wird angenommen, dass Trastuzumab emtansin einer Dekonjugation und einem Katabolismus durch proteolytischen Abbau in Zelllysosomen unterliegt.

In-vitro-Studien zum Metabolismus in humanen Lebermikrosomen lassen darauf schließen, dass DM1, ein „Small Molecule“-Bestandteil von Trastuzumab emtansin, hauptsächlich über CYP3A4 und in geringerem Maße über CYP3A5 verstoffwechselt wird. DM1 hat *in vitro* keine bedeutenden CYP450-Enzyme inhibiert. Im menschlichen Plasma waren die Trastuzumab-Emtansin-Katabolite MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 und DM1 nur in niedrigen Konzentrationen festzustellen. *In vitro* erwies sich DM1 als Substrat des P-Glycoproteins (P-gp).

Elimination

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse (PK) betrug die Clearance von Trastuzumab emtansin nach intravenöser Anwendung von Trastuzumab emtansin bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs 0,68 l/Tag und die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) etwa 4 Tage. Nach wiederholter Anwendung als intravenöse Infusion alle 3 Wochen wurde keine Akkumulation von Trastuzumab emtansin festgestellt.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden Körpergewicht, Albumin, Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen nach RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), Abtrennung der extrazellulären Domäne von HER2 (*extracellular domain*, ECD), Ausgangskonzentrationen von Trastuzumab und Aspartataminotransferase (AST) als statistisch signifikante Kovariaten für die pharmakokinetischen Parameter von Trastuzumab emtansin identifiziert. Die Größenordnung des Effekts dieser Kovariaten auf die Exposition mit Trastuzumab emtansin lässt jedoch darauf schließen, dass diese Kovariaten wahrscheinlich keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Exposition gegenüber Trastuzumab emtansin haben. Zusätzlich zeigten explorative Analysen, dass der Einfluss von Kovariaten (z. B. Nierenfunktion, Ethnie und Alter) auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab und DM1 begrenzt und klinisch nicht relevant war. In präklinischen Studien wurden die Katabolite von Trastuzumab emtansin, einschließlich DM1, Lys-MCC-DM1 und MCC-DM1, hauptsächlich biliär ausgeschieden, während die Ausscheidung im Urin minimal war.

Linearität/Nicht-Linearität

Trastuzumab emtansin zeigte bei intravenöser Anwendung alle 3 Wochen bei allen Dosierungen von 2,4 mg/kg bis 4,8 mg/kg eine lineare Pharmakokinetik. Bei den Patienten, die Dosen unter oder gleich 1,2 mg/kg erhalten hatten, verlief die Clearance schneller.

Ältere Patienten

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab emtansin hat. Bezüglich der Pharmakokinetik von Trastuzumab emtansin wurde kein Unterschied zwischen Patienten < 65 Jahren (n = 577), Patienten im Alter von 65 - 75 Jahren (n = 78) und Patienten > 75 Jahren (n = 16) festgestellt.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde keine formale Pharmakokinetik(PK)-Studie durchgeführt. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Kreatininclearance die Pharmakokinetik von Trastuzumab emtansin nicht beeinflusst. Die Pharmakokinetik von Trastuzumab emtansin war bei Patienten mit leichter (Kreatininclearance CL_{cr} 60 ml/min bis 89 ml/min, $n = 254$) oder mäßiger (CL_{cr} 30 ml/min bis 59 ml/min, $n = 53$) Nierenfunktionsstörung ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min, $n = 361$). Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{cr} 15 ml/min bis 29 ml/min) liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor ($n = 1$), daher können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Die Leber ist ein primäres Organ für die Elimination von DM1 und DM1-enhaltenden Kataboliten. Die Pharmakokinetik von Trastuzumab emtansin und DM1-enhaltenden Kataboliten wurde nach Gabe von 3,6 mg/kg Trastuzumab emtansin bei Patienten mit metastasiertem HER2+ Brustkrebs mit normaler Leberfunktion ($n = 10$), mit leichter (Child-Pugh A; $n = 10$) und mäßiger (Child-Pugh B; $n = 8$) Leberfunktionsstörung untersucht.

- Die Plasmakonzentrationen von DM1 und DM1-enhaltenden Kataboliten (Lys-MCC-DM1 und MCC-DM1) waren niedrig und bei Patienten mit und ohne Leberfunktionsstörung vergleichbar.
- Die systemischen Expositionen (AUC) von Trastuzumab emtansin lagen im Zyklus 1 bei Patienten mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung ca. 38 % bzw. 67 % unter denen von Patienten mit normaler Leberfunktion. Die Expositionen von Trastuzumab emtansin (AUC) im Zyklus 3 lagen nach wiederholter Gabe bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung innerhalb des Bereichs, der bei Patienten mit normaler Leberfunktion beobachtet wurde.

Es wurde keine formale Pharmakokinetik-Studie durchgeführt und populationspharmakokinetische Daten von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht gesammelt.

Weitere besondere Patientengruppen

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die ethnische Zugehörigkeit offenbar keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab emtansin hat. Da die meisten der in klinischen Studien mit Trastuzumab emtansin behandelten Patienten Frauen waren, wurde der Einfluss des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab emtansin nicht formal bestimmt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologie und/oder Pharmakologie bei Tieren

Eine Verabreichung von Trastuzumab emtansin in einer Dosierung von bis zu 20 mg/kg bzw. 10 mg/kg, was bei beiden Tierarten 2 040 Mikrogramm DM1/m² gleichkommt und ungefähr der klinischen Dosis von Trastuzumab emtansin bei Patienten entspricht, wurde von Ratten und Affen gut vertragen. In den GLP (good laboratory practice)-Toxizitätsstudien wurden partiell oder vollständig reversible, dosisabhängige Toxizitäten in beiden Tiermodellen identifiziert, mit Ausnahme von irreversibler, peripherer, axonaler Toxizität (nur bei Affen in Dosen von ≥ 10 mg/kg beobachtet) und Toxizität in Bezug auf die Fortpflanzungsorgane (nur bei Ratten in Dosen von 60 mg/kg beobachtet). Die wesentlichen Toxizitäten betrafen bei Ratten und Affen jeweils die Leber (Leberenzym erhöhungen) bei ≥ 20 mg/kg bzw. ≥ 10 mg/kg, das Knochenmark (verringerte Thrombozyten- und Leukozytenzahl)/hämatologisch bei ≥ 20 mg/kg bzw. ≥ 10 mg/kg und die lymphatischen Organe bei ≥ 20 mg/kg bzw. ≥ 3 mg/kg.

Mutagenität

In einem *In-vivo*-Mikronukleus-Test an Knochenmark von Ratten waren Einzeldosen von DM1 aneugen und klastogen bei Expositionen, die mit mittleren maximalen DM1-Konzentrationen vergleichbar waren, die bei Menschen gemessen wurden, denen Trastuzumab emtansin verabreicht wurde. DM1 war in einem *In-vitro*-Test zur bakteriellen reversen Mutation (Ames) nicht mutagen.

Beeinträchtigung der Fertilität und Teratogenität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Tieren durchgeführt, um die Auswirkung von Trastuzumab emtansin zu bewerten. Auf der Grundlage der Ergebnisse allgemeiner Studien zur Toxizität sind jedoch Nebenwirkungen in Bezug auf die Fertilität zu erwarten.

Mit Trastuzumab emtansin wurden keine speziellen Studien zur embryonalen/fötalen Entwicklung bei Tieren durchgeführt. Im klinischen Setting wurde eine Entwicklungstoxizität von Trastuzumab festgestellt, obwohl diese im präklinischen Studienprogramm nicht vorhergesagt wurde. Zudem wurde in präklinischen Studien eine Entwicklungstoxizität von Maytansin nachgewiesen, was darauf schließen lässt, dass DM1, der mikrotubulihemmende zytotoxische Maytansinoid-Bestandteil in Trastuzumab emtansin, ähnlich teratogen und potenziell embryotoxisch ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bernsteinsäure
Natriumhydroxid
Saccharose
Polysorbat 20 (E 432)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.



Glucose-Lösung (5 %) darf nicht zur Zubereitung oder Verdünnung verwendet werden, da dies eine Aggregation des Proteins hervorruft.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre

Zubereitete Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der zubereiteten Lösung wurde für bis zu 120 Stunden (5 Tage) bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen, sofern die Zubereitung mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) durchgeführt wird. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Verdünnte Lösung

Die mit Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Natriumchloridinfusionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) zubereitete, in Infusionsbeuteln verdünnte Lösung von Kadcyla ist bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C stabil, sofern sie unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen zubereitet wurde. Bei Aufbewahrung nach Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung können Partikel beobachtet werden (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kadcyla 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Kadcyla ist erhältlich in 15 ml (100 mg) Durchstechflaschen Glasart I, verschlossen mit einem grauen Butylgummistopfen, der mit Fluorharzlaminat beschichtet und mit einem Aluminiumsiegel mit einem weißen Flip-off-Deckel aus Kunststoff versehen ist.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

Kadcyla 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Kadcyla ist erhältlich in 20 ml (160 mg) Durchstechflaschen Glasart I, verschlossen mit einem grauen Butylgummistopfen, der mit Fluorharzlaminat beschichtet und mit einem Aluminiumsiegel mit einem violetten Flip-off-Deckel aus Kunststoff versehen ist.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verwenden Sie eine geeignete aseptische Technik. Verwenden Sie geeignete Verfahren zur Zubereitung von Chemotherapeutika.

Die zubereitete Lösung von Kadcyla sollte in Polyvinylchlorid- (PVC) oder latexfreien PVC-freien Polyolefin-Infusionsbeuteln verdünnt werden.

Die Anwendung eines 0,20- oder 0,22-Mikron-In-line-Filters aus Polyethersulfon (PES) ist für die Infusion erforderlich, wenn das Infusionslösungskonzentrat mit Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt wird.

Um Fehler bei der Behandlung mit dem Arzneimittel zu vermeiden, ist es wichtig, dass die Etiketten der Durchstechflaschen überprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet werden soll, um Kadcyla (Trastuzumab emtansin) handelt und nicht um ein anderes Arzneimittel, das Trastuzumab enthält (z. B. Trastuzumab oder Trastuzumab Deruxtecan).

Anweisungen zur Zubereitung

- 100-mg-Durchstechflasche Trastuzumab emtansin: Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze langsam 5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) in die Durchstechflasche.
- 160-mg-Durchstechflasche Trastuzumab emtansin: Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze langsam 8 ml steriles Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) in die Durchstechflasche.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis der Inhalt vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln.

Die zubereitete Lösung muss vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Die zubereitete Lösung muss frei von sichtbaren Partikeln und klar bis leicht opaleszent sein. Die Farbe der zubereiteten Lösung soll farblos bis hellbraun sein. Nicht verwenden, wenn die zubereitete Lösung sichtbare Partikel enthält oder eine Trübung oder Verfärbung aufweist.

Anweisungen zur Verdünnung

Bestimmen Sie das erforderliche Volumen der zubereiteten Lösung auf der Basis einer Dosis von 3,6 mg Trastuzumab emtansin/kg Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.2):



$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Zu verabreichende Gesamtdosis} = (\text{Körpergewicht [kg]} \times \text{Dosis [mg/kg]})}{20 \text{ (mg/ml, Konzentration der zubereiteten Lösung)}}$$

Ziehen Sie die richtige Menge der Lösung aus der Durchstechflasche auf und geben Sie diese in einen Infusionsbeutel mit 250 ml Natriumchloridinfusionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) oder Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9 %). Glukoselösung (5 %) darf nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 6.2). Natriumchloridinfusionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) kann ohne einen 0,20- oder 0,22-Mikron-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) verwendet werden. Wenn Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verwendet wird, muss ein 0,20- oder 0,22-Mikron-In-line-Filter verwendet werden. Nach Zubereitung der Infusionslösung sollte diese sofort verabreicht werden. Die Infusionslösung während der Aufbewahrung nicht einfrieren oder schütteln.

Beseitigung

Das zubereitete Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Verwerfen Sie nicht verwendetes Arzneimittel.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.