

Naam geneesmiddel	kadcyla®
Naam actieve substantie	Trastuzumab emtansine
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Kadcyla® (trastuzumab emtansine) voor gebruik in monotherapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker, die invasieve restziekte hebben in de borst en/of de lymfeklieren na een op taxaan-gebaseerde en HER2-gerichte neoadjuvante behandeling.</p> <p><u>Dosering en duur</u> Kadcyla® dient alleen te worden voorgeschreven door een arts en te worden toegediend onder het toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaren is in de behandeling van patiënten met kanker. Geneesmiddelen voor de behandeling van allergische/anafylactische infusiereacties, evenals een nooduitrusting, dienen beschikbaar te zijn voor onmiddellijk gebruik.</p> <p>De aanbevolen dosering trastuzumab-emtansine is 3,6 mg/kg lichaamsgewicht, elke 3 weken (cyclus van 21 dagen) toegediend als een intraveneuze infusie. Patiënten dienen deze behandeling te krijgen met een totale duur van 14 cycli of tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit afhankelijk wat er zich eerst voordoet.</p> <p>De aanvangsdosis dient te worden toegediend als een 90 minuten durende intraveneuze infusie. Patiënten dienen tijdens de infusie en gedurende ten minste 90 minuten na de eerste infusie te worden gecontroleerd op koorts, rillingen of andere infusiegerelateerde reacties. De infusieplaats dient nauwlettend te worden gecontroleerd op mogelijke subcutane infiltratie tijdens de toediening.</p> <p>Als de voorafgaande infusie goed werd verdragen kunnen daaropvolgende doses trastuzumab-emtansine worden toegediend als 30 minuten durende infusies. Patiënten dienen tijdens de infusie en gedurende ten minste 30 minuten na de infusie te worden geobserveerd.</p> <p>De infusiesnelheid van trastuzumab-emtansine dient te worden vertraagd of de infusie dient te worden onderbroken indien de patiënt infusiegerelateerde symptomen ontwikkelt. Bij levensbedreigende infusiereacties dient de toediening van trastuzumab-emtansine te worden gestaakt.</p> <p><u>Wijze van toediening</u> Kadcyla® is bedoeld voor intraveneus gebruik. Trastuzumab-emtansine moet worden gereconstitueerd en verdund door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en worden toegediend als een intraveneuze infusie. Het mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinjectie.</p> <p><u>Instructies voor reconstitutie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Injectieflacon met 100 mg trastuzumab-emtansine: injecteer met een steriele injectiespuit langzaam 5 ml steriel water voor injectie in de injectieflacon. • Injectieflacon met 160 mg trastuzumab-emtansine: injecteer met een steriele injectiespuit langzaam 8 ml steriel water voor injectie in de injectieflacon. • Draai de injectieflacon voorzichtig rond totdat het poeder volledig is opgelost. Niet

schudden.

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

Instructies voor verdunning

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

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

Verwijdering

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

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

Dosisaanpassing

Voor de behandeling van symptomatische bijwerkingen kan tijdelijke onderbreking, dosisverlaging of staken van de behandeling met trastuzumab-emtansine nodig zijn volgens de richtlijnen zoals vermeld hieronder.

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

Tabel 1 Schema voor dosisverlaging

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

Tabel 2 Richtlijnen voor dosisaanpassing

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

		Graad 4 ($> 20 \times \text{ULN}$ op enig moment)	Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine.
Hyperbilirubinemie	Totaal bilirubine > 1.0 tot $\leq 2.0 \times \text{ULN}$ op de dag van geplande behandeling		Dien geen trastuzumab-emtansine toe tot verbetering van bilirubine tot $\leq 1 \times \text{ULN}$ en verlaag vervolgens de dosis met een niveau.
	Totaal bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ op enig moment		Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine.
Geneesmiddel-geïnduceerde leverschade (DILI)	Serumtransaminasen $> 3 \times \text{ULN}$ en gelijktijdig totaal bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$		Staak permanent de behandeling met trastuzumab-emtansine bij ontbreken van een andere aannemelijke oorzaak voor de verhoogde leverenzym- en bilirubinewaarden, zoals bijvoorbeeld levermetastasen of co-medicatie.
Nodulair regeneratieve hyperplasie (NRH)	Elke graad		Staak permanent de behandeling met trastuzumab-emtansine.
Perifere neuropathie	Graad 3-4		Dien geen trastuzumab-emtansine toe tot verbetering tot graad ≤ 2 .
Linkerventrikeldisfunctie	LVEF $< 45\%$		Dien geen trastuzumab-emtansine toe. Herhaal LVEF-bepaling binnen 3 weken. Als LVEF $< 45\%$ wordt bevestigd staak dan de behandeling met trastuzumab-emtansine.
	LVEF 45% tot $< 50\%$ met een afname van ≥ 10 procentpunten ten opzichte van baseline*		Dien geen trastuzumab-emtansine toe. Herhaal LVEF-bepaling binnen 3 weken. Als LVEF $< 50\%$ blijft en niet is hersteld tot < 10 procentpunten ten opzichte van baseline staak dan de behandeling met trastuzumab-emtansine.
	LVEF 45% tot $< 50\%$ met een afname van < 10 procentpunten		Continueer de behandeling met trastuzumab-emtansine. Herhaal LVEF-bepaling binnen 3 weken.

	ten opzichte van baseline*	
	LVEF \geq 50%	Continueer de behandeling met trastuzumab-emtansine.
Hartfalen	Symptomatisch CHF, graad 3-4 LVSD of graad 3-4 hartfalen, of graad 2 hartfalen gepaard gaand met LVEF $<$ 45%	Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine.
Pulmonale toxiciteit	Interstitiële longziekte (ILD) of pneumonitis	Staak permanent de behandeling met trastuzumab-emtansine.
Bestralingsgerelateerde pneumonitis	Graad 2	Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine als standaardbehandeling geen verbetering biedt.
	Graad 3-4	Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine.

ALAT= alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; CHF = congestief hartfalen; LVEF = linkerventrieklejectiefraction; LVSD = linkerventrikel systolische disfunctie; ULN = bovengrens van normaal

* Voorafgaand aan de behandeling met trastuzumab-emtansine.

Uitgestelde of gemiste doses

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

Perifere neuropathie

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

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van \geq 65 jaar oud. Er zijn onvoldoende gegevens om de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten van \geq 75 jaar oud vast te stellen vanwege beperkte gegevens in deze subgroep. De populatiefarmacokinetische analyse geeft aan dat leeftijd geen klinisch relevant effect heeft op de farmacokinetiek van trastuzumab-emtansine.

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

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

<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p><u>Inclusiecriteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De patiënt moet door de aanvragende arts duidelijk en volledig geïnformeerd zijn en schriftelijk toestemming hebben gegeven vóór de start van de behandeling 2. Patiënt is ≥ 18 years oud. 3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 of 1 4. De patiënt is gediagnosticeerd met HER2-positieve, vroege borstkanker <ol style="list-style-type: none"> a. Bevestiging van HER2-positieve tumor, gedefinieerd als een immunohistochemie (ICH)-score van 3+ en/of een in-situhybridisatie (ISH)-ratio van ≥ 2.0, aangetoond met behulp van een gevalideerde test b. Histologisch bevestigd invasief borstcarcinoom c. Klinisch stadium bij diagnose T1-4, N0-3, M0 5. Patiënt kreeg een volledige preoperatieve systemische chemobehandeling alsook een anti-HER2 behandeling. De systemische behandeling bestaat uit minstens 6 cycli chemotherapie met een totale duur van minstens 16 weken, inclusief minstens 9 weken trastuzumab en minstens 9 weken een chemotherapie op basis van een taxaan. Patiënten mogen een anthracycline hebben gekregen als onderdeel van hun preoperatieve behandeling als toevoeging bij het taxaan. Patiënten kunnen ook meer dan één anti-HER2 behandeling hebben toegediend gekregen. 6. Adequate excisie: chirurgische verwijdering van alle weefsel in de borst en/of lymfeklieren waar klinisch evidentie is voor tumorweefsel 7. Pathologische evidentie voor residuele invasieve ziekte in de borst en/of lymfeklieren na neoadjuvante therapie 8. De patiënt is niet zwanger of geeft geen borstvoeding, of heeft niet de intentie om tijdens het programma zwanger te worden of borstvoeding te geven 9. Vrouwen in de vruchtbare levensfase, worden geacht doeltreffende contraceptie te gebruiken tijdens het gebruik van Kadcyła[®] tot minstens 7 maanden na de laatste dosis. 10. Patiënten moeten voorafgaand aan de behandeling een linkerventrieklejectiefractie (LVEF) hebben van $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ na afloop van de behandeling met de antracyclinecomponent van de chemotherapie, indien van toepassing). 11. De patiënt komt in aanmerking voor een klinische studie met Kadcyła[®] die momenteel in België wordt uitgevoerd in de indicatie waarvoor dit medisch noodprogramma is bedoeld. 12. De patiënt kan niet op adequate wijze worden behandeld met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, omwille van doeltreffendheid- en/of veiligheidsredenen. <p><u>Exclusiecriteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metastatische ziekte (graad IV) 2. Voorgeschiedenis van een voorafgaande ipsi- of contralaterale borstkanker met uitzondering van een lobulair carcinoma in situ 3. Klinische evidentie voor gross restziekte of recurrenente ziekte na preoperative therapie en heilkunde 4. Progressieve ziekte gedurende de preoperatieve systemische behandeling 5. Voorgeschiedenis van een maligniteit in de laatste 5 jaren met uitzondering van een goed behandeld carcinoma in situ van de cervix, non-melanoma huidcarcinoom, stadium I uteriene kanker, of andere niet-borst maligniteiten met een gelijkaardige outcome zoals hierboven beschreven 6. Patiënten voor wie radiotherapie zou aanbevolen zijn voor de behandeling van borstkanker maar waarvoor een medische contra-indicatie bestaat 7. Huidige NCI CTCAE (Versie 4.0) graad ≥ 2 perifere neuropathie
---	--

8. Cardiopulmonaire disfunctie
9. Huidige ernstige, ongecontroleerde systemische aandoening
10. Gekende, actieve leverziekte zoals bijv. ten gevolge van HBV, HCV, auto-immuun hepatische stoornissen of scleroserende cholangitis
11. Concurrente ernstige, ongecontroleerde infecties die een behandeling vragen of gekende HIV-infectie
12. Overgevoeligheid voor de werkzame stof (Kadcyla[®], trastuzumab emtansine) of voor een van de hulpstoffen (barnsteenzuur, natriumhydroxide, sucrose, polysorbaat 20).

Kadcyla[®] zal alleen beschikbaar worden gesteld na goedkeuring door bevoegde Rochemedewerkers van een door de behandelend arts ingediend verzoek voor een bepaalde patiënt. Het starten en uitvoeren van de behandeling met Kadcyla[®] voor een bepaalde patiënt valt onder de volledige en enige verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Na goedkeuring van het verzoek van de arts zal NV Roche SA de medicatie naar de ziekenhuisapotheek sturen.

In chronologische volgorde:

- De behandelende arts dient een verzoek in via de Roche ProPatient applicatie
- Het Roche medisch team dat hiervoor verantwoordelijk is, zal de indiening evalueren:
 - o Als de aanvraag niet geldig is, zal de behandelende arts binnen de 48 uur gecontacteerd worden door het Roche medisch team
 - o Als de aanvraag wel geldig is, zal de Roche arts die hiervoor verantwoordelijk is, binnen de 48 uur een positief advies geven om de patiënt te includeren in het programma. kadcyla[®] (trastuzumab emtansine) zal geleverd worden binnen de 5 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek na het positieve advies.
- Nadat de ziekenhuisapotheek het geneesmiddel ontvangen heeft, zal de ziekenhuisapotheker de specifieke ziekenhuisregels volgen om het geneesmiddel aan de behandelende arts af te leveren.
- De behandelende arts zal kadcyla[®] toedienen aan de patiënt in het ziekenhuis.

Looptijd	<p>Het programma start zodra het door de gezondheidsinstanties in België is goedgekeurd. Bij patiënten die met kadcyla® in dit programma starten, wordt deze medicatie door Roche gratis aangeboden op een individuele patiënten basis aan de hand van bovengenoemde criteria totdat het product in België terugbetaald zal zijn in de vooropgestelde indicatie, of totdat de behandelende arts beslist dat de patiënt niet langer een voordeel heeft door het verderzetten van de behandeling, afhankelijk wat eerst komt. Patiënten die in het medische noodprogramma (MNP) worden behandeld met kadcyla® op het moment van terugbetaling in België, zullen overschakelen op terugbetaalde medicatie. Het MNP programma zal worden stopgezet en geen nieuwe patiënten zullen in het programma worden opgenomen, als Kadcyla® (trastuzumab emtansine) geen terugbetaling krijgt in België voor de voorgestelde indicatie. Alle patiënten die op dat moment deelnamen aan het Medisch Noodprogramma zullen verdere behandeling aangeboden krijgen volgens het MNP-protocol, maar geen nieuwe patiënten zullen starten in het MNP. Nieuwe bevindingen met betrekking tot de risicobatenbeoordeling kunnen leiden tot beëindiging van het programma. Roche behoudt zich het recht om de toelatingscriteria te wijzigen of het programma te beëindigen.</p>
Distributievoorwaarden	<p>Patiënten hebben alleen toegang tot het geneesmiddel in het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkzaam is. De geneesmiddelen worden afgegeven aan de apotheek van het ziekenhuis van de verzoekende arts na goedkeuring van het aanvankelijke verzoek of het verzoek om verlenging.</p> <p>In chronologische volgorde:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De behandelende arts dient een verzoek in via de Roche ProPatient applicatie - Het Roche medisch team dat hiervoor verantwoordelijk is, zal de indiening evalueren: <ul style="list-style-type: none"> o Als de aanvraag niet geldig is, zal de behandelende arts binnen de 48 uur gecontacteerd worden door het Roche medisch team o Als de aanvraag wel geldig is, zal de Roche arts die hiervoor verantwoordelijk is, binnen de 48 uur een positief advies geven om de patiënt te includeren in het programma. Kadcyla® (trastuzumab emtansine) zal geleverd worden binnen de 5 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek na het positieve advies. - Nadat de ziekenhuisapotheek het geneesmiddel ontvangen heeft, zal de ziekenhuisapotheeker de specifieke ziekenhuisregels volgen om het geneesmiddel aan de behandelende arts af te leveren. - De behandelende arts zal kadcyla® toedienen aan de patiënt in het ziekenhuis.
Verantwoordelijke	<p>NV Roche SA Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussel 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Christine Lenaerts, MD christine.lenaerts@roche.com Tel : +32.2.525.83.23</p> <p>Contactpersoon: Mona Van Steenberghe, MD Mona.van_steenberghe@roche.com mailto: Tel: +32.2.525.82.02</p>

<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften: niet-gebruikte geneesmiddelen moeten zo spoedig mogelijk nadat de patiënt gestopt is met het medisch noodprogramma onder verantwoordelijkheid van de voorschrijvende arts in een daarvoor geschikte faciliteit vernietigd worden. Vernietiging van de ongebruikte medicatie moet worden gedocumenteerd in het Roche ProPatient-systeem op de website www.rochepro.be. De medicatie die wordt geleverd voor een individueel patiëntverzoek in het kader van het medisch noodprogramma, kan alleen voor de betreffende patiënt worden gebruikt.</p>																																																		
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>De behandelende arts moet onmiddellijk worden geïnformeerd als de patiënt eventuele bijwerkingen zou ervaren. De behandelende arts zal dan beslissen of de behandeling al dan niet zal worden voortgezet of er gelijktijdige therapie nodig is.</p> <p>De veiligheid van trastuzumab-emtansine is in klinische onderzoeken geëvalueerd bij 2,611 borstkankerpatiënten.</p> <p>Lijst van bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met trastuzumab-emtansine in klinische onderzoeken</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Infecties en parasitaire aandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Urinerweginfectie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Bloed en lymfestelselaandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Trombocytopenie, Anemie,</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Neutropenie, Leukopenie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Immuunsysteemaandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Geneesmiddelovergevoeligheid</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Voedings- en stofwisselingsstoornissen</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Hypokaliëmie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Psychische stoornissen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Slapeloosheid</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zenuwstelselaandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Perifere neuropathie, Hoofdpijn</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Duizeligheid, Dysgeusie, Geheugenstoornis</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Oogaandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Droge ogen, Conjunctivitis, Wazig zicht, Toegenomen traanproductie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Hartaandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Linkerventrikeldisfunctie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Bloedvataandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Bloedingen</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Hypertensie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Epistaxis, Hoesten, Dyspneu</td> </tr> <tr> <td>Soms</td> <td>Pneumonitis (ILD)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Maagdarmsstelselaandoeningen</td> </tr> </table>	Infecties en parasitaire aandoeningen		Zeer vaak	Urinerweginfectie	Bloed en lymfestelselaandoeningen		Zeer vaak	Trombocytopenie, Anemie,	Vaak	Neutropenie, Leukopenie	Immuunsysteemaandoeningen		Vaak	Geneesmiddelovergevoeligheid	Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Vaak	Hypokaliëmie	Psychische stoornissen		Zeer vaak	Slapeloosheid	Zenuwstelselaandoeningen		Zeer vaak	Perifere neuropathie, Hoofdpijn	Vaak	Duizeligheid, Dysgeusie, Geheugenstoornis	Oogaandoeningen		Vaak	Droge ogen, Conjunctivitis, Wazig zicht, Toegenomen traanproductie	Hartaandoeningen		Vaak	Linkerventrikeldisfunctie	Bloedvataandoeningen		Zeer vaak	Bloedingen	Vaak	Hypertensie	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Zeer vaak	Epistaxis, Hoesten, Dyspneu	Soms	Pneumonitis (ILD)	Maagdarmsstelselaandoeningen	
Infecties en parasitaire aandoeningen																																																			
Zeer vaak	Urinerweginfectie																																																		
Bloed en lymfestelselaandoeningen																																																			
Zeer vaak	Trombocytopenie, Anemie,																																																		
Vaak	Neutropenie, Leukopenie																																																		
Immuunsysteemaandoeningen																																																			
Vaak	Geneesmiddelovergevoeligheid																																																		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen																																																			
Vaak	Hypokaliëmie																																																		
Psychische stoornissen																																																			
Zeer vaak	Slapeloosheid																																																		
Zenuwstelselaandoeningen																																																			
Zeer vaak	Perifere neuropathie, Hoofdpijn																																																		
Vaak	Duizeligheid, Dysgeusie, Geheugenstoornis																																																		
Oogaandoeningen																																																			
Vaak	Droge ogen, Conjunctivitis, Wazig zicht, Toegenomen traanproductie																																																		
Hartaandoeningen																																																			
Vaak	Linkerventrikeldisfunctie																																																		
Bloedvataandoeningen																																																			
Zeer vaak	Bloedingen																																																		
Vaak	Hypertensie																																																		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen																																																			
Zeer vaak	Epistaxis, Hoesten, Dyspneu																																																		
Soms	Pneumonitis (ILD)																																																		
Maagdarmsstelselaandoeningen																																																			

	Zeer vaak	Stomatitis, Diarree, Braken, Misselijkheid, Constipatie, Droge mond, Buikpijn
	Vaak	Dyspepsie, Tandvleesbloeding
Lever- en galaandoeningen		
	Zeer vaak	Verhoogde transaminasespiegels
	Vaak	Alkalische fosfatase in bloed verhoogd, bilirubine in bloed verhoogd
	Soms	Levertoxiciteit, Leverfalen, Nodulaire regeneratieve hyperplasie, Portale hypertensie
Huid- en onderhuidaandoeningen		
	Vaak	Huiduitslag, Pruritus, Alopecia, Nagelaandoening, Palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom, Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		
	Zeer vaak	Musculoskeletale pijn, Artralgie, Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Zeer vaak	Vermoeidheid, Pyrexie, Asthenie, Rillingen
	Vaak	Perifeer oedeem
	Soms	Extravasatie op de injectieplaats
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		
	Vaak	Infusiegerelateerde reacties
	Soms	Bestralingsgerelateerde pneumonitis
<p>De bijwerkingen van 2,611 patiënten die werden behandeld met trastuzumab-emtansine staan vermeld in deze tabel. De bijwerkingen staan hieronder weergegeven op basis van de systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie categorieën volgens MedDRA. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie en SOC worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. Bijwerkingen werden gemeld met behulp van NCI-CTCAE voor de beoordeling van de toxiciteit.</p> <p>Bovenstaande tabel geeft de samengevoegde data weer van de totale behandelingsperiode in de onderzoeken in gemetastaseerde borstkanker (N = 1.871; mediane aantal cycli van trastuzumab-emtansine was 10) en KATHERINE (N = 740; mediane aantal cycli van trastuzumab-emtansine was 14).</p>		
<u>Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u>		
Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.		
Om medicatiefouten te voorkomen is het belangrijk om de injectieflaconetiketten te controleren, om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel dat bereid en toegediend wordt Kadcyła (trastuzumab-emtansine) is en niet Herceptin (trastuzumab).		
<u>Trombocytopenie</u>		
Trombocytopenie, of een verlaagd aantal bloedplaatjes, werd vaak gemeld bij behandeling met trastuzumab-emtansine en was de meest voorkomende bijwerking die leidde tot het staken van de behandeling. In klinische onderzoeken waren de incidentie en ernst van de trombocytopenie hoger bij Aziatische patiënten.		
Het wordt aanbevolen om vóór iedere dosis trastuzumab-emtansine het aantal trombocyten te controleren. Patiënten met trombocytopenie ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) en patiënten die worden behandeld met anticoagulantia (bijv. warfarine, heparine, laagmoleculairgewichtheparines), moeten zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met trastuzumab-emtansine. Trastuzumab-emtansine is niet onderzocht bij patiënten bij wie het aantal trombocyten $\leq 100.000/\text{mm}^3$ was voorafgaand aan de start van de behandeling. Wanneer het		

aantal trombocyten is afgenomen tot graad 3 of hoger ($< 50.000/\text{mm}^3$) mag geen trastuzumab-emtansine worden toegediend totdat het aantal trombocyten zich heeft hersteld tot graad 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Bloedingen

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

Levertoxiciteit

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

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

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

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

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

Trastuzumab-emtansine is niet onderzocht bij patiënten met serumtransaminasespiegels $> 2,5$ x ULN of totaal bilirubine $> 1,5$ x ULN voorafgaand aan de start van de behandeling.

Behandeling van patiënten met serumtransaminasespiegels > 3 x ULN en gelijktijdig totaal bilirubine > 2 x ULN dient permanent te worden gestaakt. Voorzichtigheid moet worden

betracht bij de behandeling van patiënten met een verminderde leverfunctie.

Neurotoxiciteit

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

Linkerventrikeldisfunctie

Patiënten die worden behandeld met trastuzumab-emtansine hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van linkerventrikeldisfunctie. Een linkerventrikelejectiefractie (LVEF) van $< 40\%$ is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met trastuzumab-emtansine en daarom is symptomatisch congestief hartfalen (CHF) een mogelijk risico. Algemene risicofactoren voor een cardiaal voorval en risicofactoren die zijn vastgesteld in borstkankeronderzoeken waarbij adjuvant met trastuzumab werd behandeld, zijn: gevorderde leeftijd (> 50 jaar), lage LVEF-waarden bij aanvang ($< 55\%$), lage LVEF-waarden voorafgaand aan of na het gebruik van paclitaxel als adjuvante behandeling, eerder of gelijktijdig gebruik van antihypertensiva-, eerdere behandeling met een antracycline en een hoge BMI (> 25 kg/m²).

Standaardtesten voor cardiale functie (echocardiogram of multigated acquisition (MUGA)-scan) dienen voorafgaand aan de start van de behandeling en met regelmatige tussenpozen (bijv. elke drie maanden) gedurende de behandeling te worden uitgevoerd. In klinische onderzoeken hadden patiënten een LVEF $\geq 50\%$ bij aanvang van het onderzoek. Patiënten met een voorgeschiedenis van congestief hartfalen (CHF), ernstige cardiale aritmie waarvoor behandeling nodig was, voorgeschiedenis van een myocardinfarct of instabiele angina binnen 6 maanden vóór randomisering, of huidige dyspneu in rust als gevolg van een gevorderde maligniteit, werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Bij linkerventrikeldisfunctie dient zo nodig de toediening te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt.

Pulmonale toxiciteit

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

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

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

Infusiegerelateerde reacties

Behandeling met trastuzumab-emtansine is niet onderzocht bij patiënten bij wie behandeling met trastuzumab permanent werd gestaakt als gevolg van infusiegerelateerde reacties (IRR); bij deze patiënten wordt behandeling met trastuzumab-emtansine niet aanbevolen. Patiënten

dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op infusiegerelateerde reacties, vooral tijdens de eerste infusie.

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

Overgevoeligheidsreacties

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

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

Nom du médicament	Kadcyla®
Nom de la substance active	Trastuzumab emtansine
Indication et conditions d'utilisation	<p>Kadcyla® (trastuzumab emtansine) en monothérapie dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2-positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.</p> <p><u>Posologie et duration</u></p> <p>Kadcyla® doit être prescrit uniquement par un médecin et administré sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de patients atteints de cancer.</p> <p>Des médicaments pour traiter des réactions allergiques/anaphylactiques liées à la perfusion, ainsi qu'un équipement d'urgence, doivent être disponibles pour une utilisation immédiate.</p> <p>La dose recommandée de trastuzumab emtansine est de 3,6 mg/kg de poids corporel administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours). Les patients doivent être traités pour une période totale et maximale de 14 cycles ou jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, en fonction de l'évènement se produisant en premier.</p> <p>La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 90 minutes après la fin de la perfusion initiale pour des symptômes de fièvre, frissons ou d'autres réactions liées à la perfusion. Le site de perfusion doit être étroitement surveillé pour détecter une possible infiltration sous-cutanée pendant l'administration.</p> <p>Si la perfusion précédente a été bien tolérée, les doses suivantes de trastuzumab emtansine peuvent être administrées en perfusions de 30 minutes. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 30 minutes après la fin de la perfusion.</p> <p>La vitesse de perfusion du trastuzumab emtansine doit être diminuée ou la perfusion doit être interrompue si le patient développe des symptômes liés à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8). Le traitement par trastuzumab emtansine doit être arrêté en cas de réactions liées à la perfusion menaçant le pronostic vital.</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Kadcyla® est à administrer par voie intraveineuse. Le trastuzumab emtansine doit être reconstitué et dilué par un professionnel de santé et administré en perfusion intraveineuse. Il ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.</p> <p>Instructions pour la reconstitution :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flacon de trastuzumab emtansine de 100 mg : en utilisant une seringue stérile, injecter lentement 5 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon. • Flacon de trastuzumab emtansine de 160 mg : en utilisant une seringue stérile,

- injecter lentement 8 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon.
- Retourner le flacon doucement jusqu'à complète dissolution. Ne pas secouer.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration. La solution reconstituée ne doit pas comporter de particules visibles et doit être transparente à légèrement opalescente. La couleur de la solution reconstituée doit être incolore à brun pâle. Ne pas utiliser si la solution reconstituée contient des particules visibles ou est trouble ou décolorée.

Instructions pour la dilution :

Déterminer le volume de solution reconstituée requis sur la base d'une dose de 3,6 mg de trastuzumab emtansine/kg de poids corporel.

La quantité appropriée de solution doit être prélevée du flacon et ajoutée dans une poche pour perfusion contenant 250 mL d'une solution de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) pour perfusion ou de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion. Une solution de glucose (5 %) ne doit pas être utilisée. Une solution de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) pour perfusion peut être utilisée sans un filtre en ligne en polyéthersulfone de 0,20 ou 0,22 microns. Si une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion est utilisée pour la perfusion, un filtre en ligne en polyéthersulfone de 0,20 ou 0,22 microns est requis. Une fois la perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement. Ne pas congeler ou agiter la solution pour perfusion durant la conservation.

Élimination :

Le produit reconstitué ne contient pas de conservateur et est à usage unique seulement. Éliminer toute quantité non utilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Modification de dose :

Le traitement des réactions indésirables symptomatiques peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par trastuzumab emtansine conformément aux recommandations présentées ci-dessous.

La dose de trastuzumab emtansine ne doit pas être ré-augmentée après qu'une réduction de dose ait été effectuée.

Tableau 1 Schéma de réduction de dose

Schéma de réduction de dose (la dose initiale est de 3,6 mg/kg)	Dose à administrer
Première réduction de dose	3 mg/kg
Deuxième réduction de dose	2,4 mg/kg
Nécessité d'une réduction de dose supplémentaire	Arrêt du traitement

Tableau 2 Recommandations de modification de dose		
Modifications de dose dans le cancer du sein précoce		
Effet indésirable	Sévérité	Modification du traitement
Thrombocytopénie	Grade 2-3 le jour de traitement prévu (25 000 à < 75 000/mm ³)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de plaquettes ne revienne à un grade ≤ 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$), puis reprendre le traitement au même niveau de dose. Si un patient nécessite 2 reports de traitement en raison d'une thrombocytopénie, envisager de réduire la dose d'un niveau.
	Grade 4 à tout moment (< 25 000/mm ³)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de plaquettes ne revienne à un grade ≤ 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$), puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	Grade 2-3 (> 3,0 à $\leq 20 \times$ la LSN le jour de traitement prévu)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux d'ALAT ne revienne à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 4 (> $20 \times$ la LSN à tout moment)	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)	Grade 2 (> 3,0 à $\leq 5 \times$ la LSN le jour de traitement prévu)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux d'ASAT ne revienne à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement au même niveau de dose.
	Grade 3 (> 5 à $\leq 20 \times$ la LSN le jour de traitement prévu)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux d'ASAT ne revienne à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 4 (> $20 \times$ la LSN à tout moment)	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Hyperbilirubinémie	BILIT > 1,0 à $\leq 2,0 \times$ la LSN le jour de traitement prévu	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de bilirubine totale ne revienne à $\leq 1,0 \times$ la LSN, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	BILIT > $2 \times$ la LSN à tout moment	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Atteinte hépatique	Transaminases sériques > $3 \times$ la LSN et bilirubine	Arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine en l'absence d'autre cause

	médicamenteuse (DILI)	totale concomitante > 2 × la LSN	probable de l'élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine, p. ex. métastases hépatiques ou médicament concomitant.
	Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)	Tous grades	Arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine.
	Neuropathie périphérique	Grade 3-4	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant amélioration jusqu'à un grade ≤ 2.
	Dysfonctionnement ventriculaire gauche	FEVG < 45 %	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. Si une FEVG < 45 % est confirmée, arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
		FEVG 45 % à < 50 % et diminution ≥ 10 % de la valeur initiale*	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG reste < 50 % et n'est pas revenue à < 10 % de la valeur initiale, arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
		FEVG 45 % à < 50 % et diminution < 10 % de la valeur initiale*	Continuer le traitement avec le trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines.
		FEVG ≥ 50 %	Continuer le traitement avec le trastuzumab emtansine.
	Insuffisance cardiaque	ICC symptomatique, DSVG de grade 3-4 ou insuffisance cardiaque de grade 3-4 ou insuffisance cardiaque de grade 2 accompagnée d'une FEVG < 45 %	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
	Toxicité pulmonaire	Pneumopathie interstitielle diffuse ou pneumopathie	Arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine.
	Pneumopathie radique	Grade 2	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine en l'absence de résolution avec le traitement standard.
		Grade 3-4	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
<p>ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; ICC = insuffisance cardiaque congestive ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; DSVG = dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche ; BILIT = bilirubine totale ; LSN = limite supérieure de la normale * Avant le début du traitement par le trastuzumab emtansine.</p>			

Oubli ou retard de dose :

Si une dose programmée n'est pas administrée, elle doit être administrée dès que possible, sans attendre le prochain cycle prévu. Le calendrier d'administration doit être modifié afin de maintenir un intervalle de 3 semaines entre les doses. La dose suivante doit être administrée conformément aux recommandations de posologie ci-dessus.

Neuropathie périphérique

Le traitement avec le trastuzumab emtansine doit être interrompu de façon temporaire chez les patients présentant une neuropathie périphérique de grade 3 ou 4 jusqu'à amélioration à un grade ≤ 2 . Lors de la reprise du traitement, une réduction de dose peut être envisagée selon le schéma de réduction de dose (voir tableau 1).

Populations particulières :***Patients âgés***

Aucune adaptation de dose n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données sont insuffisantes pour établir la tolérance et l'efficacité chez les patients âgés de 75 ans et plus du fait des données limitées dans ce sous-groupe. Une analyse pharmacocinétique de population montre que l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du trastuzumab emtansine.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose initiale n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Le besoin potentiel d'une adaptation de dose chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ne peut être déterminé en raison de l'insuffisance des données. Par conséquent, les patients avec une insuffisance rénale sévère doivent être étroitement surveillés.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose initiale n'est requise chez le patient présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le trastuzumab emtansine n'a pas été étudié chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère. Le traitement des patients insuffisants hépatiques doit être initié avec précaution en raison de l'hépatotoxicité observée avec le trastuzumab emtansine.

<p>Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme</p>	<p><u>Critères d'inclusion:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le patient doit avoir été clairement et complètement informé par le médecin demandeur, et avoir donné un consentement écrit avant le début du traitement. 2. Le patient a ≥ 18 ans. 3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 ou 1 4. Le patient doit avoir reçu un diagnostic d'un cancer de sein précoce, HER2-positif <ol style="list-style-type: none"> a. Confirmation d'un statut tumoral HER2 positif, défini par un score 3+ par immunohistochimie (IHC) et/ou un ratio $\geq 2,0$ par hybridation in situ (HIS), déterminé par une méthode validée. b. Confirmation histologique d'un carcinome du sein invasif c. Stade clinique : T1-4, N0-3, M0 5. Achèvement de la chimiothérapie systémique préopératoire et du traitement par une thérapie anti-HER2. La thérapie systémique doit comporter au moins 6 cycles de chimiothérapie, avec une durée totale d'au moins 16 semaines, dont au moins 9 semaines de trastuzumab et au moins 9 semaines de chimiothérapie à base de taxane. Les patients peuvent avoir reçu une anthracycline dans le cadre d'un traitement préopératoire en plus d'une chimiothérapie à base de taxane. Le patient peut avoir reçu plus d'un traitement anti HER2 6. Excision chirurgicale adéquate. Ablation chirurgicale de toute évidence clinique de la maladie au niveau du sein et de ganglions lymphatiques. 7. Preuve pathologique de maladie résiduelle au niveau du sein et/ou ganglions lymphatiques axillaires à la fin du traitement préopératoire. 8. La patiente n'est ni enceinte ni allaitante, et n'a pas l'intention de devenir enceinte ni d'allaiter pendant le programme. 9. La femme en âge de procréer doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Kadcyra[®] et pendant au moins 7 mois après la dernière dose. 10. Le patient doit présenter une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ après l'administration de la chimiothérapie à base d'anthracycline, le cas échéant). 11. Le patient n'est pas éligible pour une étude clinique en cours en Belgique dans la même indication du programme 12. Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles sur le marché, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou d'innocuité. <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostic d'un cancer du sein métastatique (gradation IV) 2. Antécédents d'un cancer du sein ipsi- ou controlatéral à l'exception d'un carcinome lobulaire in situ. 3. Une maladie résiduelle importante ou une rechute cliniquement évidente après un traitement néoadjuvant et après la chirurgie. 4. Le patient présente une progression de la maladie pendant le traitement systémique en néoadjuvant. 5. Le patient a développé une autre tumeur maligne pendant les cinq années antérieures à l'exception des cas suivants: un carcinome cervical in situ traité adéquatement, un carcinome de la peau non-mélanome, un cancer de l'utérus stage I ou tout autre type de cancer non-sein avec un résultat similaire à ceux mentionnés ci-dessus. 6. Les patients pour qui la radiothérapie serait recommandée pour traiter leur cancer
--	---

	<p>du sein mais pour qui c'est contre-indiquée pour des raisons médicales.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Le patient présente une neuropathie périphérique d'une sévérité de grade ≥ 2 selon la classification NCI-CTCAE (version 4.0). 8. Le patient présente une dysfonction cardiopulmonaire. 9. Le patient présente une maladie systémique sévère et non contrôlée. 10. Toute maladie hépatique connue et active, par exemple due au VHB, VHC, aux troubles du foie auto-immunes, ou une cholangite sclérosante. 11. Le patient présente une infection concomitante sévère et non contrôlée nécessitant un traitement ou une infection par le VIH connue. 12. Hypersensibilité au produit actif (Kadcyla[®], trastuzumab emtansine) ou aux excipients (acide succinique, hydroxide de sodium, saccharose, polysorbate 20) <p>Le Kadcyla[®] ne sera mis à disposition qu'après approbation par le personnel compétent de Roche d'une demande soumise par le médecin traitant pour un patient particulier. L'initiation et la conduite du traitement par le Kadcyla[®] pour un patient particulier se fera sous la responsabilité totale et exclusive du médecin traitant. Après l'approbation de la demande du médecin, NV Roche SA enverra le médicament à la pharmacie de l'hôpital</p> <p>Par ordre chronologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une fois que le médecin a soumis une demande sur la plateforme Roche ProPatient • L'équipe médicale Roche responsable évalue la soumission <ul style="list-style-type: none"> ○ Si elle n'est pas valide, le médecin sera contacté par l'équipe médicale responsable Roche dans les 48 heures. ○ Si elle est valide, le médecin responsable Roche donne un avis positif sur l'admissibilité du patient dans les 48 heures. Kadcyla[®] (trastuzumab emtansine) sera livré à la pharmacie de l'hôpital dans les 5 jours ouvrables, après l'avis positif. • Après avoir reçu le médicament à la pharmacie de l'hôpital, le pharmacien suivra les procédures spécifiques de l'hôpital pour délivrer les médicaments au médecin. • Le médecin administrera la thérapie Kadcyla[®] au patient, à l'hôpital.
Durée	<p>Ce programme débutera dès qu'il sera accepté par les autorités de Belgique.</p> <p>Pour les patients commençant un traitement par Kadcyla[®] dans le cadre de ce programme, le traitement sera fourni gratuitement par Roche, au cas par cas, selon les critères indiqués, jusqu'à ce que le produit soit remboursé sur la marché Belge Pour cette indication ou jusqu'à ce que le médecin décide que le patient n'a plus aucun avantage à poursuivre le traitement, selon la première éventualité.</p> <p>Les patients dans le présent programme d'urgence médicale avec Kadcyla[®] au moment du remboursement en Belgique, passeront au médicament commercialement disponible et remboursé. Le programme sera interrompu si Kadcyla[®] (trastuzumab emtansine) n'est pas remboursé en Belgique pour l'indication envisagée. Tous les patients inscrits au programme d'urgence médicale à ce moment-là se verront offrir la suite du traitement supplémentaire selon le protocole MNP, mais aucun nouveau patient ne pourra être inclus le MNP. Les nouvelles données concernant l'évaluation des avantages et des risques peuvent mener à la fin du programme. Roche se réserve le droit de modifier les critères d'éligibilité ou de mettre fin au programme</p>

Conditions de distribution	<p>Les patients auront accès au médicament uniquement par l'intermédiaire de l'hôpital où exerce le médecin prescripteur. Le médicament sera fourni à la pharmacie de l'hôpital où exerce le médecin demandeur après approbation de sa demande initiale ou après une demande de prolongation.</p> <p>Par ordre chronologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une fois que le médecin a soumis une demande sur la plateforme Roche ProPatient • L'équipe médicale Roche responsable évalue la soumission <ul style="list-style-type: none"> ○ Si elle n'est pas valide, le médecin sera contacté par l'équipe médicale responsable Roche dans les 48 heures. ○ Si elle est valide, le médecin responsable Roche donne un avis positif sur l'admissibilité du patient dans les 48 heures. Kadcylo® (trastuzumab emtansine) sera livré à la pharmacie de l'hôpital dans les 5 jours ouvrables, après l'avis positif. • Après avoir reçu le médicament à la pharmacie de l'hôpital, le pharmacien suivra les procédures spécifiques de l'hôpital pour délivrer les médicaments au médecin. • Le médecin administrera la thérapie Kadcylo® au patient, à l'hôpital.
Responsable	<p>NV Roche SA Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussels 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Christine Lenaerts, MD christine.lenaerts@roche.com Tel : +32.2.525.83.23</p> <p>Contact person: Mona Van Steenberghe, MD mona.van_steenberghe@roche.com Tel : +32. 2.525.82.02</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament inutilisé ou les déchets doivent être éliminé conformément aux exigences locales : tout médicament inutilisé doit être détruit dans un établissement approprié, sous la responsabilité du médecin prescripteur, dès que possible après que le patient ait cessé d'être inclus dans le programme MNP. La destruction des médicaments inutilisés doit être enregistrée dans le système Roche ProPatient sur le site www.roche.pro.be. Le médicament délivré pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre du programme d'urgence médical ne peut être utilisé que pour ce patient.</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions	<p>Le médecin traitant doit être immédiatement prévenu si le patient présente des effets indésirables pendant le traitement. Le médecin devra prendre la décision concernant la poursuite du traitement ou les mesures nécessaires à prendre.</p>

d'effets indésirables graves	Tableau des réactions indésirables chez les patients traités par trastuzumab emtansine dans les études cliniques	
	Infections et infestations	
	Très fréquent	Infection urinaire
	Affections hématologiques et du système lymphatique	
	Très fréquent	Thrombocytopénie, anémie
	Fréquent	Neutropénie, leucopénie
	Affections du système immunitaire	
	Fréquent	Réaction d'hypersensibilité
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	
	Fréquent	Hypokaliémie
	Affections psychiatriques	
	Très fréquent	Insomnie
	Affections du système nerveux	
	Très fréquent	Neuropathie périphérique, céphalées
	Fréquent	Vertiges, dysgueusie, troubles de la mémoire
	Affections oculaires	
	Fréquent	Sécheresse oculaire, conjonctivite, vision floue, augmentation du larmoiement
	Affections cardiaques	
	Fréquent	Dysfonctionnement ventriculaire gauche
	Troubles vasculaires	
	Très fréquent	Hémorragie
	Fréquent	Hypertension
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
	Très fréquent	Epistaxis, toux, dyspnée
	Peu fréquent	Pneumopathie (pneumopathie interstitielle diffuse)
	Affections gastrointestinales	
	Très fréquent	Stomatite, diarrhée, vomissements, nausées, constipation, sécheresse buccale, douleurs abdominales
	Fréquent	Dyspepsie, saignement gingival
	Affections hépatobiliaires	
	Très fréquent	Augmentation des transaminases
	Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la bilirubine sanguine
	Peu fréquent	Hépatotoxicité, insuffisance hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative, hypertension portale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, Prurit, alopecie, trouble unguéal, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs musculosquelettiques, arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, fièvre, asthénie
Fréquent	Œdème périphérique, frissons
Peu fréquent	Extravasation au site d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Réactions liées à la perfusion
Peu fréquent	Pneumopathie radique

Les réactions indésirables chez 2611 patients traités avec le trastuzumab emtansine sont présentées dans le tableau 6. Les réactions indésirables sont listées ci-dessous selon la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes et les catégories de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence et de classe de systèmes d'organes, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité. Les réactions indésirables ont été rapportées selon les critères NCI-CTCAE pour l'évaluation de la toxicité.

Le tableau 3 présente les données groupées de la période totale de traitement dans les études cliniques dans le cancer du sein métastatique (N = 1871 ; le nombre médian de cycles de trastuzumab emtansine était de 10) et dans l'étude clinique KATHERINE (N = 740 ; le nombre médian de cycles était de 14).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon afin de s'assurer que le médicament préparé et administré est Kadcyra® (trastuzumab emtansine) et non Herceptin (trastuzumab).

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie ou diminution du taux de plaquettes a été fréquemment rapportée avec le trastuzumab emtansine et a été la réaction indésirable la plus fréquente conduisant à un arrêt du traitement, une réduction de dose et une interruption du traitement. Dans les études cliniques, l'incidence et la sévérité de la thrombocytopénie étaient plus élevées chez les patients asiatiques. Il est recommandé de mesurer le taux de plaquettes avant chaque administration de trastuzumab emtansine. Les patients avec une thrombocytopénie ($\leq 100\ 000/\text{mm}^3$) et les patients sous traitement anticoagulant (par exemple la warfarine, l'héparine, les héparines de bas poids moléculaire) doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par trastuzumab emtansine. Le trastuzumab emtansine n'a pas été étudié chez les patients avec un taux de plaquettes $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ avant l'initiation du traitement. En cas de diminution du taux de plaquettes à un grade ≥ 3 (< 50

000/mm³), le trastuzumab emtansine ne doit pas être administré jusqu'à ce que le taux de plaquette revienne à un grade 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$).

Hémorragie

Des cas d'évènements hémorragiques incluant des hémorragies du système nerveux central, de l'appareil respiratoire et gastro-intestinales, ont été rapportés pendant le traitement par trastuzumab emtansine. Une issue fatale a été rapportée pour certains de ces évènements hémorragiques. Parmi les cas observés, certains patients avaient une thrombocytopenie ou recevaient un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, d'autres n'avaient aucun facteur de risque supplémentaire connu. Ces produits doivent être utilisés avec précaution et une surveillance supplémentaire doit être envisagée lorsque leur utilisation concomitante est médicalement nécessaire.

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité, principalement sous la forme d'une augmentation asymptomatique des concentrations des transaminases sériques (grade 1-4), a été observée pendant le traitement avec le trastuzumab emtansine dans les études cliniques. Les augmentations des transaminases étaient généralement transitoires avec un pic au jour 8 suivant l'administration du traitement et une amélioration ultérieure à un grade 1 ou inférieur avant le cycle suivant. Un effet cumulatif sur les transaminases a également été observé (la proportion de patients avec des taux d'ASAT/ALAT anormaux de grade 1-2 augmente avec les cycles successifs).

Dans la majorité des cas, les patients avec des taux de transaminases élevés ont présenté une amélioration à un grade 1 ou à des valeurs normales dans les 30 jours suivant la dernière dose de trastuzumab emtansine.

Des troubles hépatobiliaires graves, incluant des cas d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie, dont des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse avec une issue fatale ont été observés chez des patients traités avec le trastuzumab emtansine. Les cas observés présentaient des facteurs de confusion, sous la forme de comorbidités et/ou de médicaments concomitants ayant un potentiel hépatotoxique connu.

La fonction hépatique doit être surveillée avant l'initiation du traitement et avant chaque administration. Les patients présentant une augmentation du taux d'ALAT initial (par exemple en raison de métastases hépatiques) peuvent être prédisposés à une atteinte hépatique avec un risque plus élevé d'évènement hépatique de grade 3-5 ou d'élévation des paramètres hépatiques fonctionnels.

Des cas d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie ont été identifiés à partir de biopsies hépatiques chez des patients traités avec le trastuzumab emtansine. L'HNR est une maladie rare du foie caractérisée par une transformation bénigne et étendue du parenchyme hépatique en petits nodules régénératifs. L'HNR peut conduire à une hypertension portale non cirrhotique. Le diagnostic d'HNR peut être uniquement confirmé par histopathologie. Une HNR doit être évoquée chez tous les patients présentant des symptômes cliniques d'hypertension portale et/ou un scanner hépatique compatible avec un tableau de cirrhose, mais avec des taux de transaminases normales et sans autre manifestation de cirrhose. En cas de diagnostic d'HNR, le traitement avec le trastuzumab emtansine doit être définitivement arrêté.

Le trastuzumab emtansine n'a pas été étudié chez les patients ayant des transaminases sériques $> 2,5$ x la LSN ou une bilirubine totale $> 1,5$ x la LSN avant l'initiation du traitement. Chez les patients avec des transaminases sériques > 3 x la LSN et une bilirubine totale > 2 x la LSN, le traitement doit être définitivement arrêté. Le traitement des patients insuffisants hépatiques doit être initié avec précaution.

Neurotoxicité

Une neuropathie périphérique, principalement de grade 1 et de type sensoriel, a été rapportée dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine. Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique présentant initialement une neuropathie périphérique de grade ≥ 3 et ceux atteints d'un cancer du sein précoce présentant initialement une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 ont été exclus des études cliniques. Le traitement par trastuzumab emtansine doit être interrompu de façon temporaire chez les patients présentant une neuropathie périphérique de grade 3 ou 4 jusqu'à résolution des symptômes ou amélioration à un grade ≤ 2 . Les patients doivent être cliniquement surveillés de façon permanente pour des signes/symptômes de neurotoxicité.

Dysfonctionnement ventriculaire gauche

Les patients traités avec le trastuzumab emtansine présentent un risque accru de développer un dysfonctionnement ventriculaire gauche. Une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $< 40\%$ a été observée chez des patients traités avec le trastuzumab emtansine et par conséquent, il existe un risque potentiel d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque généraux d'évènement cardiaque et ceux identifiés dans les études cliniques du cancer du sein en adjuvant avec un traitement par trastuzumab incluent un âge avancé (> 50 ans), des valeurs de FEVG initiales faibles ($< 55\%$), des valeurs de FEVG faibles avant ou après l'utilisation de paclitaxel en situation adjuvante, un traitement antérieur ou concomitant avec des médicaments antihypertenseurs, un traitement antérieur avec une anthracycline et un indice de masse corporelle élevé (> 25 kg/m²).

Un test standard de la fonction cardiaque (échocardiogramme ou scintigraphie cardiaque (MUGA)) doit être réalisé avant l'initiation du traitement et à intervalles réguliers (par exemple tous les trois mois) au cours du traitement. Dans les études cliniques, les patients avaient initialement une FEVG $\geq 50\%$. Les patients avec un antécédent d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), une arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement, un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable au cours des 6 mois précédant la randomisation ou une dyspnée de repos liée au stade avancé de la maladie ont été exclus des études cliniques. L'administration doit être retardée ou le traitement arrêté si nécessaire en cas de dysfonctionnement ventriculaire gauche.

Toxicité pulmonaire

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse, incluant des cas de pneumopathie, dont certains conduisant à un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou à une issue fatale, ont été rapportés dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine. Les signes et les symptômes comprennent dyspnée, toux, fatigue et infiltrats pulmonaires.

Il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement avec le trastuzumab emtansine chez les patients présentant une pneumopathie interstitielle ou une

pneumopathie, à l'exception d'une pneumopathie radique en situation adjuvante, auquel cas le trastuzumab emtansine doit être arrêté définitivement en cas de grade ≥ 3 ou de grade 2 ne répondant pas au traitement standard.

Les patients ayant une dyspnée de repos en relation avec des complications liées au stade avancé de la maladie, à des facteurs de co-morbidité ainsi que ceux recevant une radiothérapie pulmonaire concomitante, peuvent présenter un risque accru d'évènements indésirables pulmonaires.

Réactions liées à la perfusion

Le traitement par trastuzumab emtansine n'a pas été étudié chez les patients ayant arrêté définitivement le traitement par trastuzumab en raison de réactions liées à la perfusion. Le traitement n'est pas recommandé chez ces patients. Les patients doivent être étroitement surveillés pour des réactions liées à la perfusion, en particulier au cours de la première perfusion.

Des réactions liées à la perfusion (dues à la libération de cytokines), caractérisées par un ou plusieurs des symptômes suivants, ont été rapportées : bouffées de chaleur, frissons, fièvre, dyspnée, hypotension, râles sibilants, bronchospasme et tachycardie. En général, ces symptômes n'étaient pas sévères (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients, ces réactions se sont résolues en quelques heures à un jour après la fin de la perfusion. Le traitement doit être interrompu chez les patients présentant des réactions liées à la perfusion sévères jusqu'à ce que les signes et les symptômes soient résolus. La possibilité de reprise du traitement doit être envisagée en fonction de l'évaluation clinique de la sévérité de la réaction. Le traitement doit être définitivement arrêté en cas de réaction liée à la perfusion menaçant le pronostic vital.

Réactions d'hypersensibilité

Le traitement par trastuzumab emtansine n'a pas été étudié chez les patients ayant arrêté définitivement leur traitement par trastuzumab en raison d'une hypersensibilité. Le traitement par trastuzumab emtansine n'est pas recommandé chez ces patients.

Les patients doivent être étroitement surveillés pour des réactions allergiques/d'hypersensibilité qui peuvent présenter le même tableau clinique qu'une réaction liée à la perfusion. Des réactions anaphylactiques graves ont été observées dans les études cliniques avec le trastuzumab emtansine. Les médicaments utilisés pour traiter ces réactions, ainsi qu'un équipement d'urgence, doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. En cas de réaction d'hypersensibilité vraie (dont la sévérité augmente avec les perfusions successives), le traitement par trastuzumab emtansine doit être définitivement arrêté.

Product Name	Kadcyla®
Active substance	Trastuzumab emtansine
Indication and conditions of use	<p>Kadcyla® (trastuzumab emtansine) as a single agent for the adjuvant treatment of adult patients with HER2 positive early breast cancer who have residual invasive disease, in the breast and/or lymph nodes, after neoadjuvant taxane-based and HER2-targeted therapy.</p> <p><u>Posology and duration</u></p> <p>Kadcyla® should only be prescribed by a physician and administered under the supervision of a healthcare professional who is experienced in the treatment of cancer patients. Medicinal products to treat allergic/anaphylactic infusion reactions, as well as emergency equipment should be available for immediate use.</p> <p>The recommended dose of trastuzumab emtansine is 3.6 mg/kg bodyweight administered as an intravenous infusion every 3 weeks (21-day cycle). Patients should be treated for a total of 14 cycles or until disease recurrence or unacceptable toxicity, whichever occurs first.</p> <p>The initial dose should be administered as a 90 minutes intravenous infusion. Patients should be observed during the infusion and for at least 90 minutes following the initial infusion for fever, chills, or other infusion related reactions. The infusion site should be closely monitored for possible subcutaneous infiltration during administration.</p> <p>If the prior infusion was well tolerated, subsequent doses of trastuzumab emtansine may be administered as 30 minute infusions. Patients should be observed during the infusion and for at least 30 minutes after infusion.</p> <p>The infusion rate of trastuzumab emtansine should be slowed or interrupted if the patient develops infusion related symptoms. Trastuzumab emtansine should be discontinued in case of life threatening infusion reactions.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Kadcyla® is for intravenous use. Trastuzumab emtansine must be reconstituted and diluted by a healthcare professional and administered as an intravenous infusion. It must not be administered as an intravenous push or bolus.</p> <p><u>Instructions for reconstitution:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg trastuzumab emtansine vial: Using a sterile syringe, slowly inject 5 mL of sterile water for injection into the vial. • 160 mg trastuzumab emtansine vial: Using a sterile syringe, slowly inject 8 mL of sterile water for injection into the vial. • Swirl the vial gently until completely dissolved. Do not shake. <p>Reconstituted solution should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. The reconstituted solution should be free of visible particulates, clear to slightly opalescent. The colour of the reconstituted solution should be colourless to pale brown. Do not use if the reconstituted solution contains visible particulates, or is cloudy or discoloured.</p> <p><u>Instructions for dilution</u></p>

Determine the volume of the reconstituted solution required based on a dose of 3.6 mg trastuzumab emtansine/kg body weight.

The appropriate amount of solution should be withdrawn from the vial and added to an infusion bag containing 250 mL of sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) solution for infusion or sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for infusion. Glucose (5%) solution should not be used (see section 6.2). Sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) solution for infusion may be used without a polyethersulfone (PES) 0.20 or 0.22 µm in line filter. If sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for infusion is used for infusion, a 0.20 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) filter is required. Once the infusion is prepared it should be administered immediately. Do not freeze or shake the infusion during storage.

Disposal

The reconstituted product contains no preservative and is intended for single use only. Discard any unused portion.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Dose modification

Management of symptomatic adverse reactions may require temporary interruption, dose reduction, or treatment discontinuation of trastuzumab emtansine as per guidelines below.

Trastuzumab emtansine dose should not be re-escalated after a dose reduction is made.

Table 1 Dose reduction schedule

Dose reduction schedule (Starting dose is 3.6 mg/kg)	Dose to be administered
First dose reduction	3 mg/kg
Second dose reduction	2.4 mg/kg
Requirement for further dose reduction	Discontinue treatment

Table 2 Dose Modification Guidelines

Dose Modifications for Patients with EBC		
Adverse reaction	Severity	Treatment modification
Thrombocytopenia	Grade 2-3 on day of scheduled treatment (25,000 to < 75,000/mm ³)	Do not administer trastuzumab emtansine until platelet count recovers to ≤ Grade 1 (≥ 75,000/mm ³), and then treat at the same dose level. If a patient requires 2 delays due to thrombocytopenia, consider reducing dose by one level.
	Grade 4 at any time < 25,000/mm ³	Do not administer trastuzumab emtansine until platelet count recovers to ≤ Grade 1 (≥ 75,000/mm ³), and then reduce one dose level.
Increased Alanine Transaminase (ALT)	Grade 2-3 (> 3.0 to ≤ 20× ULN on day of scheduled treatment)	Do not administer trastuzumab emtansine until ALT recovers to Grade ≤ 1, and then reduce one dose level

		Grade 4 ($> 20 \times$ ULN at any time)	Discontinue trastuzumab emtansine
Increased Aspartate Transaminase (AST)		Grade 2 (> 3.0 to $\leq 5 \times$ ULN on day of scheduled treatment)	Do not administer trastuzumab emtansine until AST recovers to Grade ≤ 1 , and then treat at the same dose level
		Grade 3 (> 5 to $\leq 20 \times$ ULN on day of scheduled treatment)	Do not administer trastuzumab emtansine until AST recovers to Grade ≤ 1 , and then reduce one dose level
		Grade 4 ($> 20 \times$ ULN at any time)	Discontinue trastuzumab emtansine
Hyperbilirubinemia		TBILI > 1.0 to $\leq 2.0 \times$ the ULN on day of scheduled treatment	Do not administer trastuzumab emtansine until total bilirubin recovers to $\leq 1.0 \times$ ULN, and then reduce one dose level
		TBILI $> 2 \times$ ULN at any time	Discontinue trastuzumab emtansine
Drug Induced Liver Injury (DILI)		Serum transaminases $> 3 \times$ ULN and concomitant total bilirubin $> 2 \times$ ULN	Permanently discontinue trastuzumab emtansine in the absence of another likely cause for the elevation of liver enzymes and bilirubin, e.g. liver metastasis or concomitant medication
Nodular Regenerative Hyperplasia (NRH)		All Grades	Permanently discontinue trastuzumab emtansine
Peripheral Neuropathy		Grade 3-4	Do not administer trastuzumab emtansine until resolution \leq Grade 2
Left Ventricular Dysfunction		LVEF $< 45\%$	Do not administer trastuzumab emtansine . Repeat LVEF assessment within 3 weeks. If LVEF $< 45\%$ is confirmed, discontinue trastuzumab emtansine.
		LVEF 45% to $< 50\%$ and decrease is $\geq 10\%$ points from baseline*	Do not administer trastuzumab emtansine. Repeat LVEF assessment within 3 weeks. If the LVEF remains $< 50\%$ and has not recovered to $< 10\%$ points from baseline, discontinue trastuzumab emtansine.
		LVEF 45% to $< 50\%$ and decrease is $< 10\%$ points from baseline*	Continue treatment with trastuzumab emtansine. Repeat LVEF assessment within 3 weeks.
		LVEF $\geq 50\%$	Continue treatment with trastuzumab emtansine

Heart Failure	Symptomatic CHF, Grade 3-4 LVSD or Grade 3-4 heart failure, or Grade 2 heart failure accompanied by LVEF <45%	Discontinue trastuzumab emtansine
Pulmonary Toxicity	Interstitial lung disease (ILD) or pneumonitis	Permanently discontinue trastuzumab emtansine
Radiotherapy-Related Pneumonitis	Grade 2	Discontinue trastuzumab emtansine if not resolving with standard treatment
	Grade 3-4	Discontinue trastuzumab emtansine

ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase, CHF = congestive heart failure, LVEF = left ventricular ejection fraction, LVSD = left ventricular systolic dysfunction, TBILI = Total Bilirubin, ULN = upper limit of normal

* Prior to starting trastuzumab emtansine treatment.

Delayed or missed dose

If a planned dose is missed, it should be administered as soon as possible; without waiting until the next planned cycle. The schedule of administration should be adjusted to maintain a 3 week interval between doses. The next dose should be administered in accordance with the dosing recommendations above.

Peripheral neuropathy

Trastuzumab emtansine should be temporarily discontinued in patients experiencing Grade 3 or 4 peripheral neuropathy until resolution to \leq Grade 2. At retreatment a dose reduction may be considered according to the dose reduction schedule (see Table 1).

Special populations

Elderly patients

No dose adjustment is required in patients aged ≥ 65 years. There are insufficient data to establish the safety and efficacy in patients ≥ 75 years due to limited data in this subgroup. Population pharmacokinetic analysis indicates that age does not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of trastuzumab emtansine.

Renal impairment

No adjustment to the starting dose is needed in patients with mild or moderate renal impairment. The potential need for dose adjustment in patients with severe renal impairment cannot be determined due to insufficient data and therefore patients with severe renal impairment should be monitored carefully.

Hepatic impairment

No adjustment to the starting dose is required for patients with mild or moderate hepatic impairment. Trastuzumab emtansine was not studied in patients with severe hepatic impairment. Treatment of patients with hepatic impairment should be undertaken with caution due to known hepatotoxicity observed with trastuzumab emtansine.

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>Patient eligibility inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The patient should have been clearly and completely informed by the requesting physician and provided written consent, before the start of the treatment 2. Patient is ≥ 18 years of age 3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 or 1 4. The patient is diagnosed with HER2-positive, early stage breast cancer <ol style="list-style-type: none"> a. Confirmed HER2-positive tumor status, defined as a score of 3+ by immunohistochemistry (IHC) and/or a ratio of ≥ 2.0 by in situ hybridisation (ISH) assessed by a validated test b. Histologically confirmed invasive breast carcinoma c. Clinical stage at presentation: T1-4, N0-3, M0 5. Completion of preoperative systemic chemotherapy and HER2-directed treatment. Systemic therapy must consist of at least 6 cycles of chemotherapy, with a total duration at least 16 weeks, including at least 9 weeks of trastuzumab and at least 9 weeks of taxane-based chemotherapy. Patients may have received an anthracycline as part of preoperative therapy in addition to taxane chemotherapy. Patient may have received more than one HER2-direct therapy. 6. Adequate excision: surgical removal of all clinically evident disease in the breast and lymph nodes. 7. Pathologic evidence of residual invasive carcinoma in the breast or axillary lymph nodes following completion of preoperative therapy. 8. Patient is not pregnant nor lactating, or is not intending to become pregnant or to breastfeed during the program 9. Women of childbearing potential should use effective contraception while receiving Kadcyła® and for at least 7 months after the last dose 10. Pre-treatment left ventricular ejection fraction (LVEF) of $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ after completion of the anthracycline component of chemotherapy, if given). 11. The patient is not eligible for a clinical trial running with Kadcyła® and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. 12. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. <p>Patient eligibility exclusion criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metastatic disease (stage IV disease) 2. History of any prior ipsi- or contralateral breast cancer except lobular carcinoma in situ 3. Evidence of clinically evident gross residual or recurrent disease following preoperative therapy and surgery 4. Progressive disease during preoperative systemic therapy 5. History of other malignancy within the last 5 years except for appropriately treated carcinoma in situ of the cervix, non-melanoma skin carcinoma, stage I uterine cancer, or other non-breast malignancies with an outcome similar to those mentioned above 6. Patients for whom radiotherapy would be recommended for breast cancer treatment but for whom it is contraindicated because of medical reasons 7. Current NCI CTCAE (Version 4.0) Grade ≥ 2 peripheral neuropathy 8. Cardiopulmonary dysfunction 9. Current severe, uncontrolled systemic disease 10. Any known active liver disease, e.g. due to HBV, HCV, autoimmune hepatic disorders, or sclerosing cholangitis
---	--

11. Concurrent serious, uncontrolled infections requiring treatment or known infection with HIV
12. Hypersensitivity to the active substance (Kadcyla[®], trastuzumab emtansine) or to any of the excipients (succinic acid, sodium hydroxide, sucrose or polysorbate 20)

Kadcyla[®] will only be made available after approval by appropriate Roche staff of a request for a particular patient submitted by the treating physician. The initiation and conduct of the treatment with Kadcyla[®] for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician. After approval of the physician's request, NV Roche SA will send the medication to the hospital pharmacy.

In chronological order:

- After the treating physician has submitted a request in the Roche ProPatient application.
- The Roche responsible Medical team evaluates the submission:
 - If it is not valid, the physician will be contacted by the Roche responsible medical team within 48 hours.
 - If it is valid, the responsible Roche physician gives a positive advice on the admissibility of the patient within 48 hours. Kadcyla[®] will be delivered to the pharmacy of the hospital within 5 working days after the positive advice.
- After the pharmacy of the hospital has received the medication, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medication to the physician.
- The physician will administer Kadcyla[®] to the patient in the hospital.

Duration of the program	<p>The program will start as soon as accepted by health authorities in Belgium. For patients starting Kadcyła® in this program, the therapy will be provided free of charge by Roche on an individual patient basis following the criteria stated above until the product will be reimbursed in Belgium in the envisaged indication, or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner. Patients who are on medical need treatment with Kadcyła® at the time of reimbursement in Belgium, will switch to reimbursed Kadcyła®. This MNP program and the enrolment of new patients in this MNP will stop at the moment that Kadcyła® does not obtain reimbursement in Belgium for the envisaged indication. Patients already enrolled in the Medical Need Program at that time will be offered further treatment according to the MNP protocol but no new patients will enroll the MNP. New findings in regard to the benefit & risk assessment can lead to termination of the program. Roche reserves the right to modify the eligibility criteria or to terminate the program.</p>
Conditions of distribution	<p>Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the prescribing physician is working. The drugs will be delivered to the hospital pharmacy of the requesting physician after approval of initial request or request for resupply.</p> <p>In chronological order:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ After the physician has submitted a request in the Roche ProPatient application. ○ The Roche responsible Medical team evaluates the submission: <ul style="list-style-type: none"> ▪ If it is not valid, the physician will be contacted by the Roche responsible medical team within 48 hours. ▪ If it is valid, the responsible Roche physician gives a positive advice on the admissibility of the patient within 48 hours. Kadcyła® will be delivered to the pharmacy of the hospital within 5 working days after the positive advice. ○ After the pharmacy of the hospital has received the medication, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medication to the physician. ○ The physician will administer Kadcyła® to the patient in the hospital.
Responsible of the program	<p>NV Roche SA Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussels 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Christine Lenaerts, MD christine.lenaerts@roche.com Tel : +32.2.525.83.23</p> <p>Contact person: Mona Van Steenberghe, MD Mona.van_steenberghe@roche.com mailto:Tel: +32 2 525 82 02</p>
Modalities for the disposal	<p>Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements: any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility under the responsibility of the prescribing physician as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program. Destruction of the unused medication needs to be recorded in the Roche ProPatient system on the website www.roche.pro.be. The medication delivered for an individual patient request in the context of the Medical Need Program can only be used for that</p>

	particular patient.	
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	The treating physician should be immediately informed if the patient should experience any adverse events. The treating physician will then decide whether or not to continue with the treatment or whether concomitant therapy is needed.	
	The following adverse drug reactions have been reported with Kadcyła®:	
	Tabulated list of ADRs in patients treated with trastuzumab emtansine in clinical trials	
	Infections and infestations	
	Very common	Urinary tract infection
	Blood and lymphatic system disorders	
	Very common	Thrombocytopenia, Anaemia
	Common	Neutropenia, Leucopenia
	Immune system disorders	
	Common	Drug hypersensitivity
	Metabolism and nutrition disorders	
	Common	Hypokalaemia
	Psychiatric disorders	
	Very common	Insomnia
	Nervous system disorders	
	Very common	Neuropathy peripheral, Headache
	Common	Dizziness, Dysgeusia, Memory impairment
	Eye disorders	
	Common	Dry eye, Conjunctivitis, Vision blurred, Lacrimation increased
	Cardiac disorders	
	Common	Left ventricular dysfunction
	Vascular disorders	
	Very common	Haemorrhage
	Common	Hypertension
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
	Very common	Epistaxis, Cough, Dyspnoea
	Uncommon	Pneumonitis (ILD)
	Gastrointestinal disorders	
	Very Common	Stomatitis, Diarrhoea, Vomiting, Nausea, Constipation, Dry mouth, Abdominal pain
Common	Dyspepsia, Gingival bleeding	
Hepatobiliary disorders		

Very common	Transaminases increased
Common	Blood alkaline phosphatase increased, blood bilirubin increased
Uncommon	Hepatotoxicity, Hepatic failure, Nodular regenerative hyperplasia, Portal hypertension
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	Rash, Pruritus, Alopecia, Nail disorder, Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, Urticaria
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very Common	Musculoskeletal pain, Arthralgia, Myalgia,
General disorders and administration site conditions	
Very common	Fatigue, Pyrexia, Asthenia
Common	Peripheral oedema, Chills
Uncommon	Injection site extravasation
Injury, poisoning and procedural complications	
Common	Infusion related reactions
Uncommon	Radiation pneumonitis
<p>The ADRs in 2,611 patients treated with trastuzumab emtansine are presented in this table. The ADRs are listed below by MedDRA system organ class (SOC) and categories of frequency. Frequency categories are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping and SOC, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. ADRs were reported using NCI-CTCAE for assessment of toxicity.</p> <p>This table shows pooled data from the overall treatment period in the metastatic breast cancer studies (n=1871; median number of cycles of trastuzumab emtansine was 10) and in KATHERINE (n=740; median number of cycles was 14)</p>	
<u>Special warnings and precautions for use:</u>	
<p>In order to improve traceability of biological medicinal products, the tradename and the batch number of the administered product should be clearly recorded (or stated) in the patient file.</p>	
<p>In order to prevent medicinal product errors it is important to check the vial labels to ensure that the medicinal product being prepared and administered is Kadcyła (trastuzumab emtansine) and not Herceptin (trastuzumab).</p>	
<u>Thrombocytopenia</u>	
<p>Thrombocytopenia, or decreased platelet counts was commonly reported with trastuzumab emtansine and was the most common adverse reaction leading to treatment discontinuation, dose reduction, and dose interruption. In clinical studies, the incidence and severity of thrombocytopenia were higher in Asian patients.</p> <p>It is recommended that platelet counts are monitored prior to each trastuzumab emtansine dose. Patients with thrombocytopenia ($\leq 100,000/\text{mm}^3$) and patients on anti-coagulant treatment (e.g. warfarin, heparin, low molecular weight heparins) should be monitored closely while on trastuzumab emtansine treatment. Trastuzumab emtansine has not been studied in patients with platelet counts $\leq 100,000/\text{mm}^3$ prior to initiation of treatment. In the event of decreased platelet count to Grade 3 or greater ($< 50,000/\text{mm}^3$), do not administer trastuzumab emtansine until platelet counts recover to Grade 1 ($\geq 75,000/\text{mm}^3$).</p>	

Haemorrhage

Cases of haemorrhagic events, including central nervous system, respiratory and gastrointestinal haemorrhage, have been reported with trastuzumab emtansine treatment. Some of these bleeding events resulted in fatal outcomes. In some of the observed cases the patients had thrombocytopenia, or were also receiving anti-coagulant therapy or antiplatelet therapy; in others there were no known additional risk factors. Use caution with these agents and consider additional monitoring when concomitant use is medically necessary.

Hepatotoxicity

Hepatotoxicity, predominantly in the form of asymptomatic increases in the concentrations of serum transaminases (Grade 1-4 transaminitis), has been observed during treatment with trastuzumab emtansine in clinical studies. Transaminase elevations were generally transient with peak elevation at day 8 after administration of therapy and subsequent recovery to Grade 1 or less prior to the next cycle. A cumulative effect on transaminases has also been observed (the proportion of patients with Grade 1-2 ALT/AST abnormalities increases with successive cycles).

Patients with elevated transaminases improved to Grade 1 or normal within 30 days of the last dose of trastuzumab emtansine in the majority of the cases.

Serious hepatobiliary disorders, including nodular regenerative hyperplasia (NRH) of the liver and some with a fatal outcome due to drug-induced liver injury have been observed in patients treated with trastuzumab emtansine. Observed cases may have been confounded by comorbidities and/or concomitant medicinal products with known hepatotoxic potential.

Liver function should be monitored prior to initiation of treatment and each dose. Patients with baseline elevation of ALT (e.g. due to liver metastases) may be predisposed to liver injury with a higher risk of a Grade 3-5 hepatic event or liver function test increase.

Cases of nodular regenerative hyperplasia (NRH) of the liver have been identified from liver biopsies in patients treated with trastuzumab emtansine. NRH is a rare liver condition characterised by widespread benign transformation of hepatic parenchyma into small regenerative nodules; NRH may lead to non cirrhotic portal hypertension. Diagnosis of NRH can be confirmed only by histopathology. NRH should be considered in all patients with clinical symptoms of portal hypertension and/or cirrhosis-like pattern seen on the computed tomography (CT) scan of the liver but with normal transaminases and no other manifestations of cirrhosis. Upon diagnosis of NRH, trastuzumab emtansine treatment must be permanently discontinued.

Trastuzumab emtansine has not been studied in patients with serum transaminases $> 2.5 \times \text{ULN}$ or total bilirubin $> 1.5 \times \text{ULN}$ prior to initiation of treatment. Treatment in patients with serum transaminases $> 3 \times \text{ULN}$ and concomitant total bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ should be permanently discontinued. Treatment of patients with hepatic impairment should be undertaken with caution.

Neurotoxicity

Peripheral neuropathy, mainly Grade 1 and predominantly sensory, has been reported in clinical studies with trastuzumab emtansine. MBC patients with Grade ≥ 3 and EBC patients with Grade ≥ 2 peripheral neuropathy at baseline were excluded from clinical studies. Treatment with trastuzumab emtansine should be temporarily discontinued in patients experiencing Grade 3 or 4 peripheral neuropathy until symptoms resolve or improve to \leq Grade 2. Patients should be clinically monitored on an ongoing basis for signs/symptoms of neurotoxicity.

Left ventricular dysfunction

Patients treated with trastuzumab emtansine are at increased risk of developing left ventricular dysfunction. Left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40% has been observed in patients treated with trastuzumab emtansine, and therefore symptomatic congestive heart failure (CHF) is a potential risk. General risk factors for a cardiac event and those identified in adjuvant breast cancer studies with trastuzumab therapy include advancing age (> 50 years), low baseline LVEF values (< 55%), low LVEF levels prior to or following the use of paclitaxel in the adjuvant setting, prior or concomitant use of antihypertensive medicinal products, previous therapy with an anthracycline and high BMI (> 25 kg/m²).

Standard cardiac function testing (echocardiogram or multigated acquisition (MUGA) scanning) should be performed prior to initiation and at regular intervals (e.g. every three months) during treatment. In clinical studies, patients had a LVEF ≥ 50% at baseline. Patients with a history of congestive heart failure (CHF), serious cardiac arrhythmia requiring treatment, history of myocardial infarction or unstable angina within 6 months of randomization, or current dyspnoea at rest due to advanced malignancy were excluded from clinical studies. The dose should be delayed or treatment discontinued as necessary in cases of left ventricular dysfunction.

Pulmonary toxicity

Cases of interstitial lung disease (ILD), including pneumonitis, some leading to acute respiratory distress syndrome or a fatal outcome, have been reported in clinical studies with trastuzumab emtansine. Signs and symptoms include dyspnoea, cough, fatigue, and pulmonary infiltrates.

It is recommended that treatment with trastuzumab emtansine be permanently discontinued in patients who are diagnosed with ILD or pneumonitis, except for radiation pneumonitis in the adjuvant setting, where trastuzumab emtansine should be permanently discontinued for ≥ Grade 3 or for Grade 2 not responding to standard treatment.

Patients with dyspnoea at rest due to complications of advanced malignancy, co morbidities, and receiving concurrent pulmonary radiation therapy may be at increased risk of pulmonary events.

Infusion-related reactions

Trastuzumab emtansine treatment has not been studied in patients who had trastuzumab permanently discontinued due to infusion-related reactions (IRR); treatment is not recommended for these patients. Patients should be observed closely for infusion-related reactions, especially during the first infusion.

Infusion-related reactions (due to cytokine release), characterized by one or more of the following symptoms have been reported: flushing, chills, pyrexia, dyspnoea, hypotension, wheezing, bronchospasm, and tachycardia. In general, these symptoms were not severe. In most patients, these reactions resolved over the course of several hours to a day after the infusion was terminated. Treatment should be interrupted in patients with a severe IRR until signs and symptoms resolve. Consideration for re-treatment should be based on clinical assessment of the severity of the reaction. Treatment must be permanently discontinued in the event of a life threatening infusion-related reaction.

Hypersensitivity reactions

Trastuzumab emtansine treatment has not been studied in patients who had trastuzumab permanently discontinued due to hypersensitivity; treatment with trastuzumab emtansine is not recommended for these patients.

	<p>Patients should be observed closely for hypersensitivity/allergic reactions, which may have the same clinical presentation as an IRR. Serious, anaphylactic reactions have been observed in clinical studies with trastuzumab emtansine. Medicinal products to treat such reactions, as well as emergency equipment, should be available for immediate use. In the event of a true hypersensitivity reaction (in which severity of reaction increases with subsequent infusions), trastuzumab emtansine treatment must be permanently discontinued.</p>
--	--