Настоящият документ представлява одобрената информация за продукта Kadcyla, като са подчертани промените, настъпили след предходната процедура, които засягат информацията за продукта (EMEA/H/C/002389/II/0071/G).

За повече информация вж. уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/kadcyla

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kadcyla 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Kadcyla 160 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Kadcyla 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 100 mg трастузумаб емтанзин (trastuzumab emtansine). След разтваряне един флакон с 5 ml разтвор съдържа 20 mg/ml трастузумаб емтанзин (вж. точка 6.6).

Kadcyla 160 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 160 mg трастузумаб емтанзин (trastuzumab emtansine). След разтваряне един флакон с 8 ml разтвор съдържа 20 mg/ml трастузумаб емтанзин (вж. точка 6.6).

Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон от 100 mg съдържа 1,38 mg натрий и 1,1 mg полисорбат 20.

Всеки флакон от 160 mg съдържа 2,24 mg натрий и 1,7 mg полисорбат 20.

Трастузумаб емтанзин е конюгат антитяло-лекарство, който съдържа трастузумаб, хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло, произвеждано от култура от суспендирани клетки от бозайник (яйчник от китайски хамстер), ковалентно свързано с DM1, микротубулен инхибитор, чрез стабилния тиоетерен линкер MCC (4‑[N‑малеимидометил] циклохексан‑1‑карбоксилат).

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до почти бял лиофилизиран прах

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Ранен рак на гърдата (РРГ)

Kadcyla, като самостоятелно средство, е показан за адювантно лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен ранен рак на гърдата, които имат остатъчно инвазивно заболяване в гърдата и/или лимфните възли след неоадювантна терапия на основата на таксани и HER2-прицелна терапия.

Метастазирал рак на гърдата (МРГ)

Kadcyla, като самостоятелно средство, е показан за лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен, неподходящ за резекция локално напреднал или метастазирал рак на гърдата, които преди това са получавали трастузумаб и таксан, отделно или в комбинация. Пациентите трябва:

• да са получавали предшестваща терапия за локално напреднало или метастазирало заболяване или

• да са развили рецидив на заболяването по време на или до шест месеца след завършване на адювантна терапия.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Kadcyla трябва да се предписва само от лекар и да се прилага като интравенозна инфузия под наблюдението на медицински специалист с опит в лечението на пациенти с рак (т.е. с подготовка за овладяване на алергични/анафилактични реакции към инфузията и в обстановка с наличие на пълно оборудване за незабавна ресусцитация (вж. точка 4.4)).

Пациентите, лекувани с трастузумаб емтанзин, трябва да имат HER2-положителен туморен статус, определен като скор 3 + посредством имунохистохимия (ИХХ) или съотношение от ≥ 2,0 с *in situ* хибридизация (ISH) или с флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH), оценено чрез *in vitro* диагностикум (ИВД), притежаващ CE марка. Ако не се разполага с ИВД с CE марка, HER2 статусът трябва да се оцени чрез алтернативен валидиран тест.

За да се предотвратят лекарствени грешки, е важно да се проверят етикетите на флаконите, за да е сигурно, че лекарственият продукт, който се приготвя и прилага, е Kadcyla (трастузумаб емтанзин), а не друг лекарствен продукт, съдържащ трастузумаб (напр. трастузумаб или трастузумаб дерукстекан).

Дозировка

Препоръчителната доза трастузумаб емтанзин е 3,6 mg/kg телесно тегло, прилаган като интравенозна инфузия през 3 седмици (21-дневен цикъл).

Началната доза трябва да се приложи като 90-минутна интравенозна инфузия. Пациентите трябва да се наблюдават по време на инфузията и в продължение на най-малко 90 минути след началната инфузия за треска, студени тръпки или други реакции, свързани с инфузията. По време на приложението мястото на инфузия трябва да бъде наблюдавано внимателно за възможна подкожна инфилтрация. Случаи на отложено във времето епидермално увреждане или некроза след екстравазация са наблюдавани при постмаркетинговата употреба (вж. точки 4.4 и 4.8).

Ако предшестващата инфузия се понесе добре, последващите дози на трастузумаб емтанзин може да се прилагат като 30-минутни инфузии. Пациентите трябва да се наблюдават по време на инфузията и в продължение на най-малко 30 минути след нея.

Скоростта на инфузия на трастузумаб емтанзин трябва да се забави или вливането да се преустанови, ако пациентът развие симптоми, свързани с инфузията (вж. точки 4.4 и 4.8). Приложението на трастузумаб емтанзин трябва да се преустанови в случай на животозастрашаващи реакции към инфузията.

Продължителност на лечение

*Ранен рак на гърдата (РРГ)*

Пациентите трябва да се лекуват за общо 14 цикъла, освен ако заболяването не рецидивира или не настъпи токсичност, която не може да се овладее.

*Метастазирал рак на гърдата (МРГ)*

Пациентите трябва да се лекуват до прогресия на заболяването или до настъпване на токсичност, която не може да се овладее.

Изменение на дозата

Овладяването на симптомните нежелани реакции може да наложи временно прекъсване, намаление на дозата или преустановяване на лечението с трастузумаб емтанзин според указанията, дадени в текста и в Таблици 1 и 2.

Дозата на трастузумаб емтанзин не трябва да се повишава отново след като е била намалена.

**Таблица 1 Схема на намаление на дозата**

|  |  |
| --- | --- |
| **Схема на намаление на дозата**  **(Началната доза е 3,6 mg/kg)** | **Доза за приложение** |
| Първо намаление на дозата | 3 mg/kg |
| Второ намаление на дозата | 2,4 mg/kg |
| Необходимост от по-нататъшно намаление на дозата | Преустановете лечението |

**Таблица 2 Указания за изменение на дозата**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Изменения на дозата при пациенти с РРГ** | | |
| **Нежелана реакция** | **Тежест** | **Изменение на лечението** |
| Тромбоцитопения | Степен 2-3 в ден от плануваното лечение (25 000 до < 75 000/mm3) | Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на броя на тромбоцитите до ≤ степен 1 (≥ 75 000/mm3) и след това лекувайте на същото дозово ниво. Ако пациентът се нуждае от 2 забавяния поради тромбоцитопения, обмислете намаляване с едно дозово ниво. |
| Степен 4 по което и да е време (< 25 000/mm3) | Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на броя на тромбоцитите до ≤ степен 1 (≥ 75 000/mm3) и след това намалете с едно дозово ниво. |
| Повишена аланин трансаминаза (ALT) | Степен 2-3 (> 3,0 до ≤ 20× ГГН в ден от плануваното лечение) | Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на ALT до степен ≤ 1 и след това намалете с едно дозово ниво. |
| Степен 4 (> 20× ГГН по което и да е време) | Преустановете трастузумаб емтанзин. |
| Повишена аспартат трансаминаза (AST) | Степен 2  (> 3,0 до ≤ 5× ГГН в ден от плануваното лечение) | Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на AST до степен ≤ 1 и след това лекувайте на същото дозово ниво. |
| Степен 3  (> 5 до ≤ 20× ГГН в ден от плануваното лечение) | Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на AST до степен ≤ 1 и след това намалете с едно дозово ниво. |
| Степен 4  (> 20× ГГН по което и да е време) | Преустановете трастузумаб емтанзин. |
| Хипербилирубинемия | ОБ  > 1,0 до ≤ 2,0× ГГН в ден от плануваното лечение | Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на общия билирубин до ≤ 1,0× ГГН и след това намалете с едно дозово ниво. |
| ОБ  > 2× ГГН по което и да е време | Преустановете трастузумаб емтанзин. |
| Лекарство-индуцирано чернодробно увреждане (ЛИЧУ) | Серумни трансаминази >  3× ГГН и съпътстващ общ билирубин > 2× ГГН | Трайно преустановете трастузумаб емтанзин при липса на друга вероятна причина за повишение на чернодробните ензими и билирубина, напр. чернодробни метастази или съпътстващо медикаментозно лечение. |
| Нодуларна регенеративна хиперплазия (НРХ) | Всички степени | Трайно преустановете трастузумаб емтанзин. |
| Периферна невропатия | Степен 3-4 | Не прилагайте трастузумаб емтанзин до отзвучаване до степен ≤ 2. |
| Левокамерна дисфункция | LVEF < 45% | Не прилагайте трастузумаб емтанзин. Повторете оценката на LVEF в рамките на 3 седмици. Ако LVEF < 45% се потвърди, преустановете трастузумаб емтанзин. |
| LVEF 45% до < 50% и понижаване с ≥ 10% пункта спрямо изходното ниво\* | Не прилагайте трастузумаб емтанзин. Повторете оценката на LVEF в рамките на 3 седмици. Ако LVEF остане < 50% и не се възстанови до < 10% пункта спрямо изходното ниво, преустановете трастузумаб емтанзин. |
| LVEF 45% до < 50% и понижаване с < 10% пункта спрямо изходното ниво \* | Продължете лечението с трастузумаб емтанзин.  Повторете оценката на LVEF в рамките на 3 седмици. |
| LVEF ≥ 50% | Продължете лечението с трастузумаб емтанзин. |
| Сърдечна недостатъчност | Симптоматична ЗСН,  LVSD степен 3-4, сърдечна недостатъчност степен 3-4 или сърдечна недостатъчност степен 2 със съпътстваща LVEF < 45% | Преустановете трастузумаб емтанзин. |
| Белодробна токсичност | Интерстициална белодробна болест (ИББ) или пневмонит | Трайно преустановете трастузумаб емтанзин. |
| Радиационен пневмонит | Степен 2 | Преустановете трастузумаб емтанзин, ако не отзвучи със стандартно лечение. |
| Степен 3-4 | Преустановете трастузумаб емтанзин. |
| **Изменения на дозата при пациенти с МРГ** | | |
| **Нежелана реакция** | **Тежест** | **Изменение на лечението** |
| Тромбоцитопения | Степен 3 (25 000 до < 50 000/mm3) | Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на броя на тромбоцитите до ≤ степен 1 (≥ 75 000/mm3) и след това лекувайте на същото дозово ниво. |
| Степен 4 (< 25 000/mm3) | Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на броя на тромбоцитите до ≤ степен 1 (≥ 75 000/mm3) и след това намалете с едно дозово ниво. |
| Повишени трансаминази (AST/ALT) | Степен 2 (> 2,5 до ≤ 5× ГГН) | Лекувайте на същото дозово ниво. |
| Степен 3 (> 5 до ≤ 20× ГГН) | Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на AST/ALT до степен ≤ 2 и след това намалете с едно дозово ниво. |
| Степен 4 (> 20× ГГН) | Преустановете трастузумаб емтанзин. |
| Хипербилирубинемия | Степен 2 (> 1,5 до ≤ 3× ГГН) | Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на общия билирубин до степен ≤ 1 и след това лекувайте на същото дозово ниво. |
| Степен 3 (> 3 до ≤ 10× ГГН) | Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на общия билирубин до степен ≤ 1 и след това намалете с едно дозово ниво. |
| Степен 4 (> 10× ГГН) | Преустановете трастузумаб емтанзин. |
| Лекарство-индуцирано чернодробно увреждане (ЛИЧУ) | Серумни трансаминази > 3× ГГН и съпътстващ общ билирубин > 2× ГГН | Трайно преустановете трастузумаб емтанзин при липса на друга вероятна причина за повишение на чернодробните ензими и билирубина, напр. чернодробни метастази или съпътстващо медикаментозно лечение. |
| Нодуларна регенеративна хиперплазия (НРХ) | Всички степени | Трайно преустановете трастузумаб емтанзин. |
| Левокамерна дисфункция | Симптоматична ЗСН | Преустановете трастузумаб емтанзин. |
| LVEF < 40% | Не прилагайте трастузумаб емтанзин. Повторете оценката на LVEF в рамките на 3 седмици. Ако LVEF < 40% се потвърди, преустановете трастузумаб емтанзин. |
| LVEF 40% до ≤ 45% и понижаване с ≥ 10% пункта спрямо изходното ниво | Не прилагайте трастузумаб емтанзин. Повторете оценката на LVEF в рамките на 3 седмици. Ако LVEF не се възстанови в рамките на 10% пункта спрямо изходното ниво, преустановете трастузумаб емтанзин. |
| LVEF 40% до ≤ 45% и понижаване с < 10% пункта спрямо изходното ниво | Продължете лечението с трастузумаб емтанзин.  Повторете оценката на LVEF в рамките на 3 седмици. |
| LVEF > 45% | Продължете лечението с трастузумаб емтанзин. |
| Периферна невропатия | Степен 3-4 | Не прилагайте трастузумаб емтанзин до отзвучаване до степен ≤ 2. |
| Белодробна токсичност | Интерстициална белодробна болест (ИББ) или пневмонит | Трайно преустановете трастузумаб емтанзин. |

ALT = аланин трансаминаза; AST = аспартат трансаминаза, ЗСН = застойна сърдечна недостатъчност, LVEF = левокамерна фракция на изтласкване, LVSD = левокамерна систолна дисфункция, ОБ = общ билирубин, ГГН = горна граница на нормата

\* Преди започване на лечение с трастузумаб емтанзин.

*Забавяне или пропускане на доза*

Ако планираната доза е пропусната, тя трябва да се приложи възможно най-скоро, без да се чака до следващия планиран цикъл. Графикът на приложение трябва да се коригира, за да се поддържа 3‑седмичен интервал между дозите. Следващата доза трябва да се приложи в съответствие с горните препоръки за дозиране.

*Периферна невропатия*

Приложението на трастузумаб емтанзин трябва временно да се преустанови при пациенти с периферна невропатия степен 3 или 4 до отзвучаване до ≤ степен 2. При повторно лечение може да се има предвид намаление на дозата според схемата за намаление на дозата (вж. Таблица 1).

Специални популации

*Пациенти в старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години. Няма достатъчно данни за установяване на безопасността и ефикасността при пациенти ≥ 75 години поради ограничени данни в тази подгрупа. При пациенти ≥ 65 години обаче анализ на подгрупа от 345 пациенти в проучване MO28231 показва тенденция за по-висока честота на НЛР степен 3, 4 и 5, сериозни НЛР и НЛР, водещи до преустановяване/прекъсване на лечението, но за подобна честота на НЛР степен 3 или по-висока, класифицирани като свързани с лечението.

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че възрастта няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на трастузумаб емтанзин (вж. точки 5.1 и 5.2).

*Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Евентуалната необходимост за коригиране на дозата при пациенти с тежко бъбречно увреждане не може да се определи поради недостатъчно данни и затова пациенти с тежко бъбречно увреждане трябва да се проследяват внимателно.

*Чернодробно увреждане*

Не се изисква коригиране на началната доза при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Трастузумаб емтанзин не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Лечението на пациенти с чернодробно увреждане трябва да се извършва предпазливо поради известната хепатотоксичност, наблюдавана с трастузумаб емтанзин (вж. точка 4.4 и 5.2).

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени, тъй като няма съответно приложение при педиатричната популация за показанието рак на гърдата.

Начин на приложение

Kadcyla е за интравенозно приложение. Трастузумаб емтанзин трябва да се реконституира и разреди от медицински специалист и да се приложи като интравенозна инфузия. Той не трябва да се прилага струйно интравенозно или като болус инжекция.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

За подобряване на проследимостта на биологичните лекарствени продукти търговското име и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се впишат (или посочат) в картона на пациента.

За да се предотвратят лекарствени грешки, е важно да се проверят етикетите на флаконите, за да е сигурно, че лекарственият продукт, който се приготвя и прилага, е Kadcyla (трастузумаб емтанзин), а не друг лекарствен продукт, съдържащ трастузумаб (напр. трастузумаб или трастузумаб дерукстекан).

*Тромбоцитопения*

Тромбоцитопения или намален брой тромбоцити често се съобщава при трастузумаб емтанзин и е най-честата нежелана реакция, водеща до преустановяване на лечението, намаляване на дозата и прекъсване на дозата (вж. точка 4.8). При клиничните изпитвания честотата и тежестта на тромбоцитопения са били по-високи при пациенти от азиатски произход (вж. точка 4.8).

Препоръчва се проследяване на броя на тромбоцитите преди всяка доза трастузумаб емтанзин. Пациенти с тромбоцитопения (≤ 100 000/mm3) и пациенти на антикоагулантно лечение (напр. варфарин, хепарин, нискомолекулни хепарини) трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с трастузумаб емтанзин. Трастузумаб емтанзин не е изследван при пациенти с брой на тромбоцитите ≤ 100 000/mm3 преди започване на лечение. В случай на намаляване на броя на тромбоцитите до степен 3 или повече (< 50 000/mm3) не трябва да се прилага трастузумаб емтанзин до възстановяване на броя на тромбоцитите до степен 1 (≥ 75 000/mm3) (вж. точка 4.2).

*Кръвоизлив*

Съобщават се случаи на хеморагични събития при лечение с трастузумаб емтанзин, включително в централната нервна система, дихателната и храносмилателната система. Някои от тези събития на кървене са завършили с летален изход. В някои от наблюдаваните случаи пациентите са имали тромбоцитопения или са получавали също и антикоагулантна или антитромбоцитна терапия. В други случаи не е имало известни допълнителни рискови фактори. Да се подхожда с внимание при употребата на такива средства и да се обмисли допълнително проследяване при съпътстваща употреба, ако е необходима от медицинска гледна точка.

*Хепатотоксичност*

По време на лечение с трастузумаб емтанзин в клиничните изпитвания е наблюдавана хепатотоксичност, предимно под формата на безсимптомно увеличение на концентрациите на серумните трансаминази (трансаминит степен 1‑4 ) (вж. точка 4.8). Повишенията на трансаминазите обикновено са преходни с максимално повишение в ден 8 след приложение на терапията и последващо възстановяване до степен 1 или по-малка преди следващия цикъл. Наблюдаван е също кумулативен ефект върху трансаминазите (процентът на пациенти с отклонения в ALT/AST степен 1-2 се увеличава при последващите цикли).

В повечето случаи пациентите с повишени трансаминази се подобряват до степен 1 или до нормата до 30 дни от последната доза на трастузумаб емтанзин (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин, са наблюдавани сериозни хепатобилиарни нарушения, включително нодуларна регенеративна хиперплазия (НРХ) на черния дроб, понякога с летален изход, поради лекарство-индуцирано чернодробно увреждане. Наблюдаваните случаи може да бъдат повлияни от съпътстващи заболявания и/или съпътстващо приложение на лекарствени продукти с известен хепатотоксичен потенциал.

Чернодробната функция трябва да се проследява преди започване на лечение и преди всяка доза. Пациенти с повишени нива на ALT на изходно ниво (напр. поради чернодробни метастази) може да са предразположени към чернодробно увреждане с по-висок риск от чернодробно събитие степен 3-5 или повишени нива на чернодробните функционални показатели. Намалението на дозите или преустановяване на лечението поради повишени серумни трансаминази и общ билирубин е уточнено в точка 4.2.

Установени са случаи на нодуларна регенеративна хиперплазия (НРХ) на черния дроб при чернодробни биопсии на пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин. НРХ е рядко чернодробно заболяване, характеризиращо се с широко разпространена доброкачествена трансформация на чернодробния паренхим в малки регенеративни нодули. НРХ може да доведе до портална хипертония, несвързана с цироза. Диагнозата НРХ може да се потвърди само чрез хистопатологично изследване. НРХ трябва да се има предвид при всички пациенти с клинични симптоми на портална хипертония и/или подобна на цироза находка при компютърна томография (КТ) на черния дроб, но с нормални трансаминази и без други прояви на цироза. След диагностициране на НРХ лечението с трастузумаб емтанзин трябва да се преустанови окончателно.

Трастузумаб емтанзин не е проучван при пациенти със серумни трансаминази  > 2,5× ГГН или общ билирубин > 1,5× ГГН преди започване на лечение. Лечението при пациенти със серумни трансаминази > 3× ГГН и съпътстващ общ билирубин > 2× ГГН трябва да се преустанови окончателно. Лечението на пациенти с чернодробно увреждане трябва да се извършва предпазливо (вж. точки 4.2 и 5.2).

*Невротоксичност*

При клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин се съобщава за периферна невропатия, главно степен 1 и предимно сензорна. Пациенти с МРГ с периферна невропатия степен ≥ 3 на изходно ниво и пациенти с РРГ с периферна невропатия степен ≥ 2 на изходно ниво са изключвани от клинични изпитвания. Лечението с трастузумаб емтанзин трябва временно да се преустанови при пациенти, получили периферна невропатия степен 3 или 4 до отзвучаване на симптомите или подобряването им до степен ≤ 2. Пациентите трябва непрекъснато да се проследяват клинично за признаци/ симптоми на невротоксичност*.*

*Левокамерна дисфункция*

Пациентите, лекувани с трастузумаб емтанзин, са изложени на повишен риск от развитие на левокамерна дисфункция. При пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин, е наблюдавана левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) < 40% и поради това възникването на симптомна застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) представлява потенциален риск (вж. точка 4.8). Общите рискови фактори за сърдечно събитие и тези, идентифицирани при адювантни изпитвания при рак на гърдата с терапия с трастузумаб, включват напреднала възраст (> 50 години), ниски стойности на LVEF на изходно ниво (< 55%), ниски нива на LVEF преди или след употреба на паклитаксел при адювантни условия, преди или при съпътстваща употреба на антихипертензивни лекарствени продукти, предшестваща терапия с антрациклин и висок ИТМ (> 25 kg/m2).

Стандартно изследване на сърдечната функция (ехокардиограма или MUGA сканиране) трябва да се извършва преди започване на терапията и също на редовни интервали (напр. през три месеца) по време на лечението. Дозирането трябва да се забави или лечението да се прекъсне според нуждите в случаите на левокамерна дисфункция (вж. точка 4.2).

В клинични изпитвания пациентите са имали LVEF ≥ 50% на изходно ниво. Пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), сериозна сърдечна аритмия, налагаща лечение, анамнеза за миокарден инфаркт или нестабилна стенокардия до 6 месеца след рандомизирането или настояща диспнея при покой поради напреднало злокачествено заболяване са изключвани от клиничните изпитвания.

Случаи на понижение на LVEF с > 10% спрямо изходно ниво и/или ЗСН са наблюдавани в едно обсервационно проучване (BO39807) при пациенти с МРГ и LVEF 40-49% на изходно ниво в реални условия. Решението за приложение на трастузумаб емтанзин при пациенти с МРГ и ниска LVEF трябва да се взима само след внимателна оценка на съотношението полза-риск, като сърдечната функция при тези пациенти трябва внимателно да се проследява (вж. точка 4.8).

*Белодробна токсичност*

По време на клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин са съобщени случаи на интерстициална белодробна болест (ИББ), включително пневмонит, понякога водещи до остър респираторен дистрес синдром или летален изход (вж. точка 4.8). Признаците и симптомите включват диспнея, кашлица, умора и белодробни инфилтрати.

При пациенти, при които се установи ИББ или пневмонит, се препоръчва трайно преустановяване на лечението с трастузумаб емтанзин, с изключение на радиационен пневмонит в адювантни условия, когато трастузумаб емтанзин трябва трайно да се преустанови при ≥ степен 3 или при степен 2, която не отговаря на стандартно лечение (вж. точка 4.2).

Пациенти с диспнея в покой поради усложнения на напреднало злокачествено заболяване и съпътстващи заболявания, които получават съпътстваща белодробна лъчетерапия може да бъдат изложени на повишен риск от белодробни събития.

*Реакции, свързани с инфузията*

Лечението с трастузумаб емтанзин не е проучвано при пациенти, при които трастузумаб е окончателно преустановен поради реакции, свързани с инфузията (РСИ). При тези пациенти лечение не се препоръчва. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за реакции, свързани с инфузията, особено по време на първата инфузия.

Съобщава се за реакции, свързани с инфузията (поради освобождаване на цитокини), характеризиращи се с един или повече от следните симптоми: зачервяване на кожата, студени тръпки, пирексия, диспнея, хипотония, хрипове, бронхоспазъм и тахикардия. Обикновено тези симптоми не са тежки (виж точка 4.8). При повечето пациенти тези реакции отзвучават в продължение на няколко часа до ден след завършване на инфузията. Лечението трябва да се прекъсне при пациенти с тежки РСИ до отзвучаване на признаците и симптомите. Съображенията за подновяване на лечението трябва да се основават на клинична оценка на тежестта на реакцията. Лечението трябва да се преустанови окончателно в случай на животозастрашаваща реакция, свързана с инфузията (вж. точка 4.2).

*Реакции на свръхчувствителност*

Лечението с трастузумаб емтанзин не е проучвано при пациенти, при които трастузумаб е преустановен окончателно поради свръхчувствителност. При тези пациенти не се препоръчва лечение с трастузумаб емтанзин.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за реакции на свръхчувствителност/алергични реакции, които може да имат същите клинични прояви като РСИ. При клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин са наблюдавани сериозни анафилактични реакции. Трябва да се разполага с лекарствени продукти за лечение на такива реакции, както и с оборудване за спешни случаи, за незабавна употреба. В случай на истинска реакция на свръхчувствителност (при която тежестта на реакцията се увеличава при последващи инфузии) лечението с трастузумаб емтанзин трябва да се преустанови окончателно.

*Реакции на мястото на инжектиране*

Екстравазацията на трастузумаб емтанзин по време на интравенозното приложение може да доведе до поява на локална болка. Като изключение може да възникнат тежки тъканни лезии и епидермална некроза. Ако настъпи екстравазация, инфузията трябва да бъде незабавно прекратена и пациентът да бъде преглеждан периодично, тъй като некроза може да възникне в рамките на няколко дни до седмици след инфузията.

*Помощни вещества с известно действие*

Това лекарство съдържа 1,1 mg полисорбат 20 във всеки флакон от 100 mg и 1,7 mg полисорбат 20 във всеки флакон от 160 mg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Този лекарствен продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.e. той практически не съдържа натрий.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани формални проучвания за взаимодействията.

Изследванията на метаболизма *in vitro* върху човешки чернодробни микрозоми показват, че DM1, компонент на трастузумаб емтанзин, се метаболизира главно от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP3A5. Едновременната употреба на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр., кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) с трастузумаб емтанзин трябва да се избягва поради потенциал за повишаване на експозицията и токсичността на DM1. Трябва да се помисли за употребата на алтернативен лекарствен продукт без или с минимален потенциал за инхибиране на CYP3A4. Ако едновременната употреба на мощни инхибитори на CYP3A4 не може да се избегне, трябва да се помисли за отлагане на лечението с трастузумаб емтанзин до изчистването на мощните инхибитори на CYP3A4 от кръвообращението (приблизително 3 елиминационни полуживота на инхибиторите), когато е възможно. Ако се прилага едновременно мощен инхибитор на CYP3A4 и лечението с трастузумаб емтанзин не може да се отложи, пациентите трябва да се наблюдават внимателно за нежелани реакции.

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато получават трастузумаб емтанзин и в продължение на 7 месеца след последната доза трастузумаб емтанзин. Пациентите мъже и техните партньорки трябва също да прилагат ефективна контрацепция.

Бременност

Няма данни от употребата на трастузумаб емтанзин при бременни жени. Трастузумаб, компонент на трастузумаб емтанзин, може да предизвика фетално увреждане или смърт, когато се прилага на бременна жена. При постмаркетинговата употреба се съобщава за случаи на олигохидрамнион, някои от които свързани с фатална белодробна хипоплазия, при бременни жени, получавали трастузумаб. Проучвания при животни с майтанзин, сродно химично съединение от същия клас на майтанзиноидите като DM1, показват, че се очаква DM1, цитотоксичният компонент на трастузумаб емтанзин, инхибиращ микротубулите, да бъде тератогенен и потенциално ембриотоксичен (вж. точка 5.3).

Приложениена трастузумаб емтанзин при бременни жени не се препоръчва и, преди да забременеят, жените трябва да бъдат информирани за възможността от увреждане на плода. Жените, които забременеят, трябва незабавно да се свържат със своя лекар. Ако бременна жена се лекува с трастузумаб емтанзин, препоръчва се внимателно наблюдение от мултидисциплинарен екип.

Кърмене

Не е известно дали трастузумаб емтанзин се екскретира в кърмата. Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в кърмата и поради потенциала за сериозни нежелани реакции при кърмачетата, жените трябва да преустановят кърменето преди започване на лечение с трастузумаб емтанзин. Жените може да започнат да кърмят 7 месеца след завършване на лечението.

Фертилитет

Не са провеждани репродуктивни проучвания и проучвания за токсичност за развитието с трастузумаб емтанзин.

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Трастузумаб емтанзин повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Значението на съобщените нежелани реакции, като напр. умора, главоболие, замайване и замъглено зрение, за способността за шофиране и работа с машини не е известно. Пациентите, получили реакции, свързани с инфузията (зачервяване на кожата, студени тръпки, пирексия, диспнея, хипотония, хрипове, бронхоспазъм и тахикардия), трябва да се посъветват да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на симптомите.

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на трастузумаб емтанзин е оценена в клинични изпитвания при 2 611 пациенти с рак на гърдата. При тази пациентска популация:

● най-честите сериозни нежелани лекарствени реакции (НЛР) (> 0.5% от пациентите) са кръвоизлив, пирексия, тромбоцитопения, диспнея, коремна болка, мускулно-скелетна болка и повръщане.

● най-честите НЛР (≥ 25%) с трастузумаб емтанзин са гадене, умора, мускулно-скелетна болка, кръвоизлив, главоболие, повишени трансаминази, тромбоцитопения и периферна невропатия. Повечето от съобщените НЛР са с тежест степен 1 или 2.

● най-честите НЛР степен ≥ 3 (> 2%) според общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) (NCI-CTCAE) са тромбоцитопения, повишени трансаминази, анемия, неутропения, умора и хипокалиемия.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

НЛР при 2 611 пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин, са представени в Таблица 3. НЛР по-долу са изброени по системо-органен клас (СОК) и категории за честота по MedDRA. Категориите за честота са определени като много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота и СОК нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. При съобщаването на НЛР са използвани NCI-CTCAE за оценка на токсичността.

**Таблица 3 Списък на НЛР при пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин в клинични проучвания**



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системо-органен клас** | **Честота** | **Нежелани реакции** |
| Инфекции и инфестации | Много чести | Инфекция на пикочните пътища |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Много чести | Тромбоцитопения, анемия |
| Чести | Неутропения, левкопения |
| Нарушения на имунната система | Чести | Лекарствена свръхчувствителност |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Чести | Хипокалиемия |
| Психични нарушения | Много чести | Безсъние |
| Нарушения на нервната система | Много чести | Периферна невропатия, главоболие |
| Чести | Замайване, дизгеузия, нарушение на паметта |
| Нарушения на очите | Чести | Сухота в очите, конюнктивит, замъглено зрение, засилено сълзоотделяне |
| Сърдечни нарушения | Чести | Левокамерна дисфункция |
| Съдови нарушения | Много чести | Кръвоизлив |
| Чести | Хипертония |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Много чести | Епистаксис, кашлица, диспнея |
| Нечести | Пневмонит (ИББ) |
| Стомашно-чревни нарушения | Много чести | Стоматит, диария, повръщане, гадене, запек, сухота в устата, коремна болка |
| Чести | Диспепсия, кървене от венците |
| Хепатобилиарни нарушения | Много чести | Повишени трансаминази |
| Чести | Повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишен билирубин в кръвта |
| Нечести | Хепатотоксичност, нодуларна регенеративна хиперплазия, портална хипертония |
| Редки | Чернодробна недостатъчност |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Чести | Обрив, сърбеж, алопеция, нарушение на ноктите, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, уртикария |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Много чести | Мускулно-скелетна болка, артралгия, миалгия |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | Умора, пирексия, астения |
| Чести | Периферен оток,  втрисане |
| Нечести | Екстравазация на мястото на инжектиране |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | Чести | Реакции, свързани с инфузията |
| Нечести | Радиационен пневмонит |

В Таблица 3 са показани сборните данни от целия период на лечение в проучванията с МРГ (N=1 871; медианата на броя на циклите с трастузумаб емтанзин е 10) и в KATHERINE (N=740; медианата на броя на циклите е 14).

Описание на избрани нежелани реакции

*Тромбоцитопения*

Тромбоцитопения или намален брой тромбоцити се съобщава при 24,9% от пациентите в клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин при МРГ и тя е най-честата нежелана реакция, водеща до преустановяване на лечението (2,6%). Тромбоцитопения се съобщава при 28,6% от пациентите в клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин при РРГ и е най-честата съобщавана нежелана реакция за всички степени и степени ≥ 3, както и най-честата нежелана реакция, водеща до преустановяване на лечението (4,2%), прекъсване на дозата и намаляване на дозата. Повечето от пациентите са имали събития степен 1 или 2  (≥ 50 000/mm3), като най-ниските стойности се отчитат към ден 8 и обикновено се подобряват до степен 0 или 1 (≥ 75 000/mm3) до следващата планирана доза. В клинични изпитвания честотата и тежестта на тромбоцитопенията са по-високи при пациенти от азиатски произход. Независимо от расата, честотата на събития степен 3 или 4 (< 50 000/mm3) е 8,7% при пациентите с МРГ, лекувани с трастузумаб емтанзин, и 5,7% при пациентите с РРГ. За изменение на дозите при тромбоцитопения вижте точки 4.2 и 4.4.

*Кръвоизлив*

Събития на кървене се съобщават при 34,8% от пациентите в клиничните проучвания с трастузумаб емтанзин при МРГ и честотата на тежки хеморагични събития (степен ≥ 3) е 2,2 %. Събития на кървене се съобщават при 29,2% от пациентите с РРГ и честотата на тежки хеморагични събития (степен ≥ 3) е 0,4%, включително едно събитие степен 5. В някои от наблюдаваните случаи пациентите са имали тромбоцитопения или са получавали също и антикоагулантна или антитромбоцитна терапия. В други случаи не е имало известни допълнителни рискови фактори. Наблюдавани са събития на кървене с летален изход и при МРГ, и при РРГ.

*Повишени трансаминази (AST/ALT)*

По време на лечението с трастузумаб емтанзин в клиничните изпитвания е наблюдавано повишение на серумните трансаминази (степен 1‑4) (вж. точка 4.4). Повишението на трансаминазите обикновено е преходно. Наблюдаван е кумулативен ефект на трастузумаб емтанзин върху трансаминазите, като обикновено те се възстановяват при преустановяване на лечението. Повишени трансаминази се съобщават при 24,2% от пациентите в клиничните изпитвания при МРГ. Повишение на AST и ALT степен 3 или 4 се съобщава съответно при 4,2% и 2,7% от пациентите с МРГ и обикновено възниква през ранните цикли на лечение (1‑6). Повишени трансаминази се съобщават при 32,6% от пациентите с РРГ. Повишени трансаминази степен 3 и 4 се съобщават при 1,6% от пациентите с РРГ. По принцип, чернодробните събития степен ≥ 3 не са свързани с лош клиничен изход. Последващите стойности при проследяването показват тенденция към подобряване до граници, позволяващи на пациента да остане в клиничното изпитване и да продължи да получава изпитваното лекарство в същата или намалена доза. Не е наблюдавана връзка между експозицията на трастузумаб емтанзин (AUC), максималната серумна концентрация на трастузумаб емтанзин (Cmax), общата експозиция на трастузумаб (AUC) или Cmax на DM1 и повишението на трансаминазите. За изменение на дозите при поява на повишени трансаминази вижте точка 4.2 и 4.4.

*Левокамерна дисфункция*

Левокамерна дисфункция се съобщава при 2,2% от пациентите с МРГ в клинични изпитвания с трастузумаб емтанзин. Повечето събития са безсимптомно понижение на LVEF степен 1 или 2. Събития степен 3 или 4 се съобщават при 0,4% от пациентите с МРГ. В едно обсервационно проучване (BO39807), приблизително 22% (7 от общо 32) от пациентите с МРГ, започващи лечение с трастузумаб емтанзин с LVEF между 40-49% на изходно ниво, получават понижение на LVEF с > 10% спрямо изходно ниво и/или ЗСН. Повечето от тях имат и други сърдечносъдови рискови фактори. Левокамерна дисфункция възниква при 3,0% от пациентите с РРГ, като тя е степен 3 при 0,5% от пациентите и няма събития от по-висока степен. За изменение на дозата в случай на понижение на LVEF, вижте Таблица 2 в точка 4.2 и точка 4.4.

*Периферна невропатия*

Периферна невропатия, основно степен 1 и предимно сензорна, се съобщава в клинични проучвания с трастузумаб емтанзин. При пациенти с МРГ общата честота на периферна невропатия е 29,0% и 8,6% за степен ≥ 2. При пациенти с РРГ общата честота е 32,0% и 10,1% за степен ≥ 2.

*Реакции, свързани с инфузията*

Реакциите, свързани с инфузията, се характеризират с един или повече от следните симптоми: зачервяване на кожата, студени тръпки, пирексия, диспнея, хипотония, хрипове, бронхоспазъм и тахикардия. Реакции, свързани с инфузията, се съобщават при 4,0% от пациентите в клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин при МРГ, като са съобщени шест събития степен 3 и нито едно събитие степен 4. Реакции, свързани с инфузията, се съобщават при 1,6% от пациентите с РРГ, без събития степен 3 или 4. Реакциите, свързани с инфузията, отзвучават за няколко часа до ден след прекратяване на инфузията. Не е наблюдавана връзка с дозата в клиничните изпитвания. За изменение на дозите при реакции, свързани с инфузията, вижте точки 4.2 и 4.4.

*Реакции на свръхчувствителност*

Свръхчувствителност се съобщава при 2,6% от пациентите в клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин при МРГ, като се съобщава едно събитие степен 3 и едно степен 4. Свръхчувствителност се съобщава при 2,7% от пациентите с РРГ, със степен 3 при 0,4% от пациентите и няма събития от по-висока степен. Като цяло, повечето реакции на свръхчувствителност са леки или умерени по тежест и отзвучават след лечение. За изменение на дозите при реакции на свръхчувствителност вижте точки 4.2 и 4.4.

*Имуногенност*

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имунен отговор към трастузумаб емтанзин. Общо 1 243 пациенти от седем клинични проучвания са изследвани в множество времеви точки за наличие на анти-лекарствени антитела (АDА) към трастузумаб емтанзин. След приложение на трастузумаб емтанзин 5,1% (64/1 243) от пациентите са положителни за анти-трастузумаб емтанзин антитела в една или повече времеви точки след приложението. В проучванията фаза I и фаза II 6,4% (24/376) от пациентите са положителни за анти-трастузумаб емтанзин антитела. В проучването EMILIA (TDM4370g/BO21977) 5,2% (24/466) от пациентите са положителни за анти-трастузумаб емтанзин антитела, от които 13 са положителни и за неутрализиращи антитела. В проучването KATHERINE (BO27938) 4,0% (16/401) от пациентите са положителни за анти-трастузумаб емтанзин антитела, от които 5 са положителни и за неутрализиращи антитела. Поради ниската честота на анти-лекарствени антитела въздействието на тези антитела върху фармакокинетиката, фармакодинамиката, безопасността и/или ефикасността на трастузумаб емтанзин е неизвестно.

*Екстравазация*

В клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин са наблюдавани реакции поради екстравазация. Тези реакции обикновено са леки или умерени и включват еритем, чувствителност, кожно дразнене, болка или подуване на мястото на инфузия. Тези реакции са наблюдавани по-често до 24 часа от инфузията. При постмаркетинговата употреба по изключение се наблюдават случаи на епидермално увреждане или некроза след екстравазация в рамките на няколко дни до седмици след инфузията. До този момент няма специално лечение при екстравазация на трастузумаб емтанзин (вж. точка 4.4.).

Лабораторни отклонения

Таблици 4 и 5 показват лабораторните отклонения, наблюдавани при пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин в клинично проучване TDM4370g/BO21977/EMILIA и проучване BO27938/KATHERINE.

**Таблица 4 Лабораторни отклонения, наблюдавани при пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин в клинично изпитване TDM4370g/BO21977/EMILIA**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показател** | **Трастузумаб емтанзин (N=490)** | | |
| **Всички степени (%)** | **Степен 3 (%)** | **Степен 4 (%)** |
| **Чернодробни** | | | |
| Повишен билирубин | 21 | < 1 | 0 |
| Повишена AST | 98 | 8 | < 1 |
| Повишена ALT | 82 | 5 | < 1 |
| **Хематологични** | | | |
| Понижен брой тромбоцити | 85 | 14 | 3 |
| Понижен хемоглобин | 63 | 5 | 1 |
| Понижени неутрофили | 41 | 4 | < 1 |
| **Калий** | | | |
| Намален калий | 35 | 3 | < 1 |

**Таблица 5 Лабораторни отклонения, наблюдавани при пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин в клинично изпитване BO27938/KATHERINE**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показател** | **Трастузумаб емтанзин (N=740)** | | |
| **Всички степени (%)** | **Степен 3 (%)** | **Степен 4 (%)** |
| **Чернодробни** | | | |
| Повишен билирубин | 11 | 0 | 0 |
| Повишена AST | 79 | <1 | 0 |
| Повишена ALT | 55 | <1 | 0 |
| **Хематологични** | | | |
| Понижен брой тромбоцити | 51 | 4 | 2 |
| Понижен хемоглобин | 31 | 1 | 0 |
| Понижени неутрофили | 24 | 1 | 0 |
| **Калий** | | | |
| Намален калий | 26 | 2 | <1 |

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)

**4.9 Предозиране**

Няма известен антидот при предозиране на трастузумаб емтанзин. В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение. Съобщават се случаи на предозиране при лечение с трастузумаб емтанзин, най-често свързани с тромбоцитопения, и има един смъртен случай. При фаталния случай пациент неправилно е получил трастузумаб емтанзин 6 mg/kg и е починал приблизително 3 седмици след предозирането. Не е установена причинно-следствена връзка с трастузумаб емтанзин.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства, антинеопластични средства, моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, HER2 инхибитори ATC код: L01FD03

Механизъм на действие

Kadcyla, трастузумаб емтанзин, е прицелен към HER2 конюгат антитяло-лекарство, който съдържа хуманизиран анти‑HER2 IgG1, трастузумаб, ковалентно свързан с микротубулния инхибитор DM1 (майтанзиново производно) чрез стабилния тиоетерен линкер MCC (4‑[N‑малеимидометил] циклохексан‑1‑карбоксилат). Емтанзин се отнася до комплекса MCC‑DM1. Средно 3,5 DM1 молекули са конюгирани с всяка молекула трастузумаб.

Конюгирането на DM1 с трастузумаб придава селективност на цитотоксичното средство към HER2‑свръхекспресиращите туморни клетки, като по този начин увеличава вътреклетъчното доставяне на DM1 директно до злокачествените клетки. След свързване с HER2, трастузумаб емтанзин се подлага на рецептор‑медиирана интернализация и последващо лизозомно разграждане, водещо до освобождаване на DM1‑съдържащи цитотоксични катаболити (предимно лизин‑MCC‑DM1).

Трастузумаб емтанзин притежава механизмите на действие на трастузумаб и DM1:

**●** Както трастузумаб, трастузумаб емтанзин се свързва с домейн IV на екстрацелуларния домейн на HER2 (ECD), както и с Fcγ рецепторите и комплемент C1q. Освен това, както трастузумаб, трастузумаб емтанзин инхибира отделянето на HER2 ECD, инхибира сигнализирането по пътя на фосфатидилинозитол 3‑киназата (PI3‑K) и медиира антитяло‑зависимата клетъчно‑медиирана цитотоксичност (ADCC) в човешки клетки на рак на гърдата, които свръхекспресират HER2.

**●** DM1, цитотоксичният компонент на трастузумаб емтанзин, се свързва с тубулин. Чрез инхибиране на полимеризацията на тубулин, както DM1, така и трастузумаб емтанзин, предизвикват спиране на развитието на клетките в G2/M фаза от клетъчния цикъл, което в края на краищата води до апоптозна клетъчна смърт. Резултатите от *in vitro* тестовете за цитотоксичност показват, че DM1 е 20‑200 пъти по-мощен от таксаните и винка алкалоидите.

**●** Предназначението на линкера MCC е ограничаване на системното освобождаване и увеличаване на прицелното доставяне на DM1, което се доказва чрез откриване на много ниски нива на свободен DM1 в плазмата.

Клинична ефикасност

*Ранен рак на гърдата*

*BO27938 (KATHERINE)*

BO27938 (KATHERINE) е рандомизирано, многоцентрово, открито клинично изпитване при 1 486 пациенти с HER2-положителен ранен рак на гърдата с остатъчен инвазивен тумор (пациенти, които не са постигнали патологичен пълен отговор (пПО)) в гърдата и/или аксиларните лимфни възли след завършване на предоперативна системна терапия, включваща химиотерапия и HER2-прицелна терапия. Пациентите може да са получавали повече от една HER2-прицелна терапия. Пациентите получават лъчетерапия и/или хормонална терапия едновременно с проучваното лечение според местните ръководства. Необходими са туморни проби за доказване на свръхекспресия на HER2, дефинирана като 3+ ИХХ или ISH коефициент на амплификация ≥ 2,0, определен в централна лаборатория. Пациентите са рандомизирани (1:1) за получаване на трастузумаб или трастузумаб емтанзин. Рандомизирането е стратифицирано по клиничен стадий при първия преглед (операбилен спрямо неоперабилен), хормонален рецепторен статус, предоперативна HER2-прицелна терапия (трастузумаб, трастузумаб плюс допълнително HER2-прицелно/и средство/а) и патологичен нодален статус, оценен след предоперативна терапия.

Трастузумаб емтанзин е прилаган интравенозно в доза 3,6 mg/kg в Ден 1 от 21-дневен цикъл. Трастузумаб е прилаган интравенозно в доза 6 mg/kg в Ден 1 от 21-дневен цикъл. Пациентите са лекувани с трастузумаб емтанзин или трастузумаб за общо 14 цикъла освен при рецидив на заболяването, оттегляне на съгласието или неприемлива токсичност, което настъпи първо. Пациентите, които преустановят лечението с трастузумаб емтанзин, могат да завършат продължителността на планираното лечение в проучването до 14 цикъла на HER2-прицелна терапия с трастузумаб, ако е подходящо от гледна точка на токсичността и съгласно преценката на изследователя.

Първичната крайна точка за ефикасност в проучването е преживяемост без инвазивно заболяване (ПБИЗ, Invasive Disease-Free Survival). ПБИЗ се определя като времето от датата на рандомизиране до първата поява на ипсилатерален рецидив на инвазивен тумор на гърдата, ипсилатерален локален или регионален рецидив на инвазивен рак на гърдата, далечен рецидив, контралатерален инвазивен рак на гърдата или смърт по каквато и да е причина. Допълнителните крайни точки включват ПБИЗ, включваща втори първичен рак различен от рак на гърдата, преживяемост без заболяване (ПБЗ), обща преживяемост (ОП) и интервал без далечен рецидив (ИБДР, Distant Recurrence-Free Interval).

Демографските данни на пациентите и изходните туморни характеристики са балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е приблизително 49 години (граници 23-80 години), 72,8% от пациентите са от бялата раса, 8,7% са азиатци и 2,7% са чернокожи или афроамериканци. Всички пациенти, с изключение на 5, са жени; 3 мъже са включени в рамото с трастузумаб и 2 в рамото с трастузумаб емтанзин. 22,5 процента от пациентите са включени в проучването в Северна Америка, 54,2% в Европа и 23,3% в останалата част от света. Прогностичните туморни характеристики, включващи хормонален рецепторен статус (положителен: 72,3%, отрицателен: 27,7%), клиничен стадий при първия преглед (неоперабилен: 25,3%, операбилен: 74,8%) и патологичен нодален статус след предоперативна терапия (положителни лимфни възли: 46,4%, отрицателни лимфни възли или без оценка: 53,6%), са подобни в рамената на проучването.

Болшинството пациенти (76,9%) са получили антрациклин-съдържаща неоадювантна схема на химиотерапия. 19,5% от пациентите получават друго HER2-прицелно средство в добавка към трастузумаб като компонент от неоадювантна терапия; 93,8% от тези пациенти получават пертузумаб. Всички пациенти са получили таксани като част от неоадювантна химиотерапия.

По време на първичния анализ статистически значимо подобрение на ПБИЗ се наблюдава при пациентите, получавали трастузумаб емтанзин, в сравнение с трастузумаб, вижте Таблица 6.

Окончателният описателен анализ на ПБИЗ е извършен, когато са наблюдавани 385 събития на ПБИЗ, и показва резултати, които са в съответствие с първичния анализ (HR = 0,54, 95% CI: 0,44 - 0,66), вижте Фигура 1. Вторият междинен анализ на ОП е извършен след медиана на проследяване 101 месеца и показва статистически значимо подобрение на ОП при пациентите, които са получавали трастузумаб емтанзин, в сравнение с трастузумаб (нестратифициран HR = 0,66, 95% CI: 0,51 - 0,87, p = 0,0027). Вижте Таблица 6 и Фигура 2.

Таблица 6 Обобщение на данните за ефикасност от проучване BO27938 (KATHERINE)

|  | **Трастузумаб**  **N = 743** | **Трастузумаб емтанзин**  **N = 743** |
| --- | --- | --- |
| ***Първична крайна точка*** |  | |
| **Преживяемост без инвазивно заболяване (ПБИЗ) 1,3** |  | |
| Брой (%) пациенти със събитие | 165 (22,2%) | 91 (12,2%) |
| HR [95% CI] | 0,50 [0,39, 0,64] | |
| p-стойност (Log-rank тест, нестратифициран) | <0,0001 | |
| 3-годишна честота без събитие2,% [95% CI] | 77,02 [73,78, 80,26] | 88,27 [85,81, 90,72] |
| ***Вторични крайни точки3*** |  | |
| **Обща преживяемост (ОП)4** |  | |
| Брой (%) пациенти със събитие | 126 (17,0%) | 89 (12,0%) |
| HR [95% CI] | 0,66 [0,51; 0,87] | |
| p-стойност (Log-rank тест, нестратифициран) | 0,0027 | |
| 7-годишна честота на обща преживяемост2,% [95% CI] | 84,4 [81,58; 87,16] | 89,1 [86,71; 91,42] |
| **ПБИЗ,** **включително втори първичен рак различен от рак на гърдата1,5** |  | |
| Брой (%) пациенти със събитие | 167 (22,5%) | 95 (12,8%) |
| HR [95% CI] | 0,51 [0,40, 0,66] | |
| p-стойност (Log-rank тест, нестратифициран) | <0,0001 | |
| 3-годишна честота без събитие2, % [95% CI] | 76,9 [73,65, 80,14] | 87,7 [85,18, 90,18] |
| **Преживяемост без заболяване (ПБЗ)1,5** |  | |
| Брой (%) пациенти със събитие | 167 (22,5%) | 98 (13,2%) |
| HR [95% CI] | 0,53 [0,41, 0,68] | |
| p-стойност (Log-rank тест, нестратифициран) | <0,0001 | |
| 3-годишна честота без събитие2,% [95% CI] | 76,9 [73,65, 80,14] | 87,41 [84,88, 89,93] |
| **Интервал без далечен рецидив (ИБДР)1,5** |  | |
| Брой (%) пациенти със събитие | 121 (16,3%) | 78 (10,5%) |
| HR [95% CI] | 0,60 [0,45, 0,79] | |
| p-стойност (Log-rank тест, нестратифициран) | 0,0003 | |
| 3-годишна честота без събитие2,% [95% CI] | 83,0 [80,10, 85,92 ] | 89,7 [87,37, 92,01 ] |

**Легенда на съкращенията (Таблица 6):** HR: Коефициент на риска; CI: Доверителни интервали,

1. Данни от първичния анализ

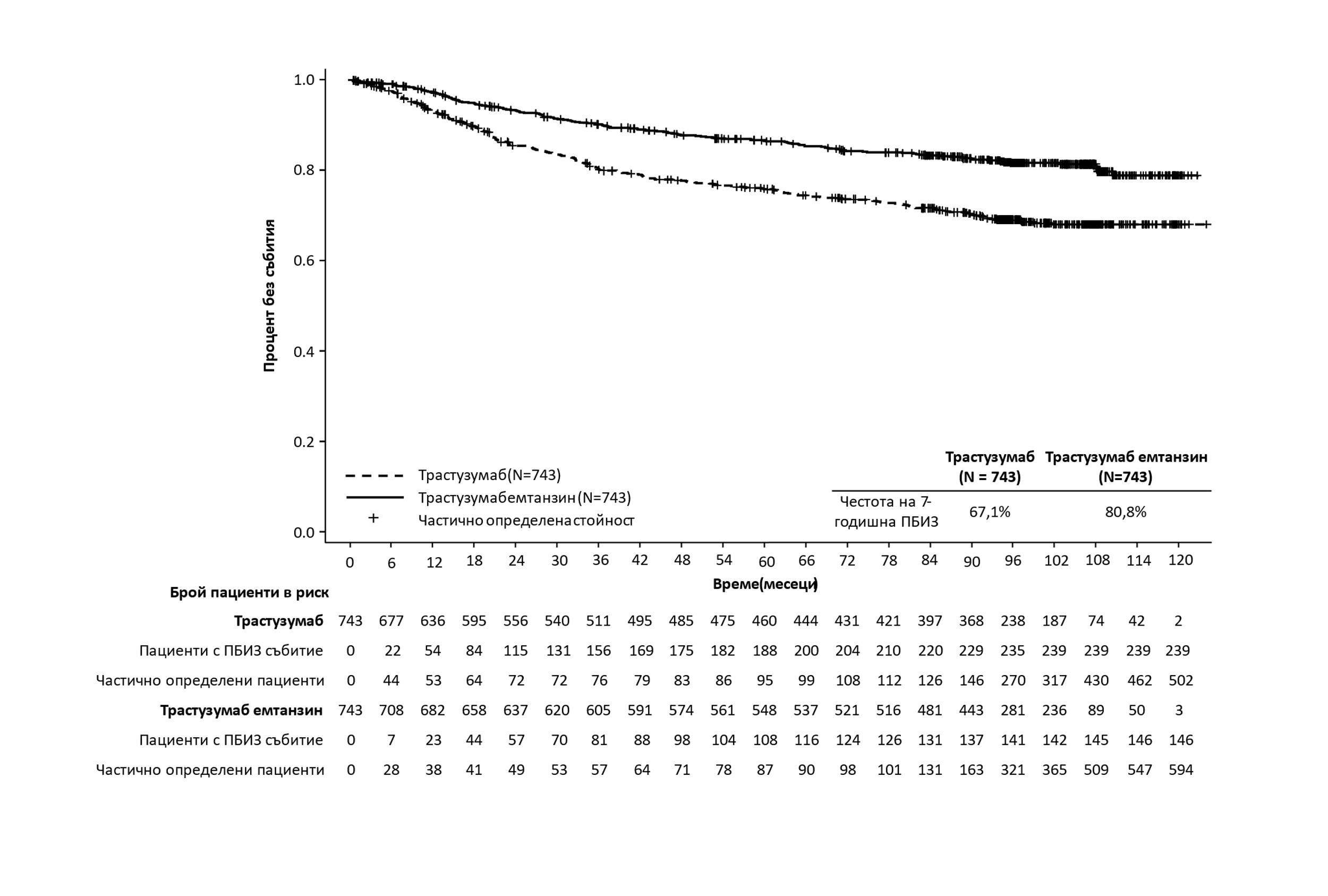
2. 3-годишна честота без събитие и 7-годишна честота на преживяемост, получени от изчисленията по Kaplan-Meier

3. Йерархическото тестване се отнася за ПБИЗ и ОП

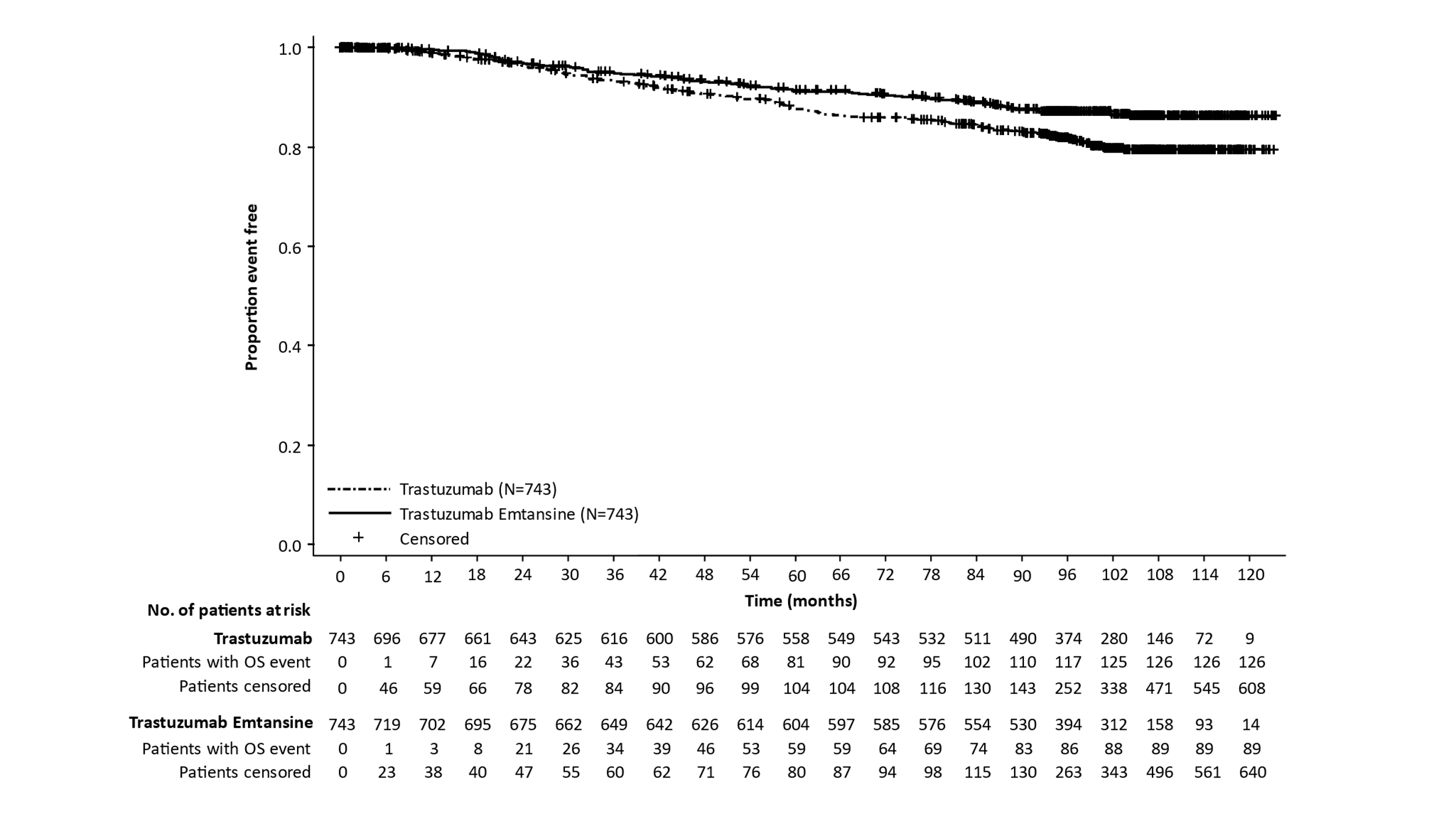
4. Данни от втория междинен анализ за ОП

5. Тези вторични крайни точки не са коригирани за множественост

**Фигура 1 Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без инвазивно заболяване в KATHERINE** **(актуализиран анализ)**



**Фигура 2** **Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост в KATHERINE (актуализиран анализ)**



В KATHERINE стабилна полза от лечението с трастузумаб емтанзин по отношение на ПБИЗ е наблюдавана във всички предварително определени оценявани подгрупи, което подкрепя общия резултат.

*Метастазирал рак на гърдата*

*TDM4370g/BO21977 (EMILIA)*

Едно рандомизирано, многоцентрово, международно открито клинично изпитване фаза III е проведено при пациенти с HER2‑положителен, неподходящ за резекция, локално напреднал рак на гърдата (ЛНРГ) или МРГ, които са получили предшестващо лечение с таксан и терапия, основана на трастузумаб, включително пациенти, които са получили предшестваща терапия с трастузумаб и таксан в адювантни условия и които са имали рецидив по време на или до шест месеца след завършване на адювантната терапия. Подходящи за включване са били само пациентите с функционален статус 0 или 1 според Източната кооперативна група по онкология (Eastern Cooperative Oncology Group) (ECOG). Преди включването е било необходимо централно потвърждение на HER2‑положителния статус с проби от тумора на гърдата, определен като скор 3 + чрез ИХХ, или генна амплификация чрез ISH. Характеристиките на пациентите и туморите на изходно ниво са добре балансирани между групите на лечение. Пациентите с лекувани мозъчни метастази са включвани, ако не се нуждаят от терапия за контрол на симптомите. При пациентите, рандомизирани на трастузумаб емтанзин, медианата на възрастта е 53 години, повечето болни са жени (99,8%), повечето са бели (72%) и 57% са имали заболяване, положително за естрогенни и/или прогестеронови рецептори. Клиничното изпитване сравнява безопасността и ефикасността на трастузумаб емтанзин с тези на лапатиниб плюс капецитабин. Общо 991 пациенти са рандомизирани да получават трастузумаб емтанзин или лапатиниб плюс капецитабин както следва:

**●** Рамото с трастузумаб емтанзин: трастузумаб емтанзин 3,6 mg/kg интравенозно в продължение на 30‑90 минути на Ден 1 от 21-дневен цикъл

**●** Контролна група (лапатиниб плюс капецитабин): лапатиниб 1 250 mg/ден перорално веднъж дневно в 21-дневен цикъл плюс капецитабин 1 000 mg/m2 перорално два пъти дневно в Дни 1‑14 от 21-дневен цикъл

Съпървичните крайни точки за ефикасност на клиничното изпитване са преживяемост без прогресия (ПБП), оценена от независима комисия за оценка на данните (IRC) и обща преживяемост (ОП) (вж. Таблица 7 и Фигури 3 и 4).

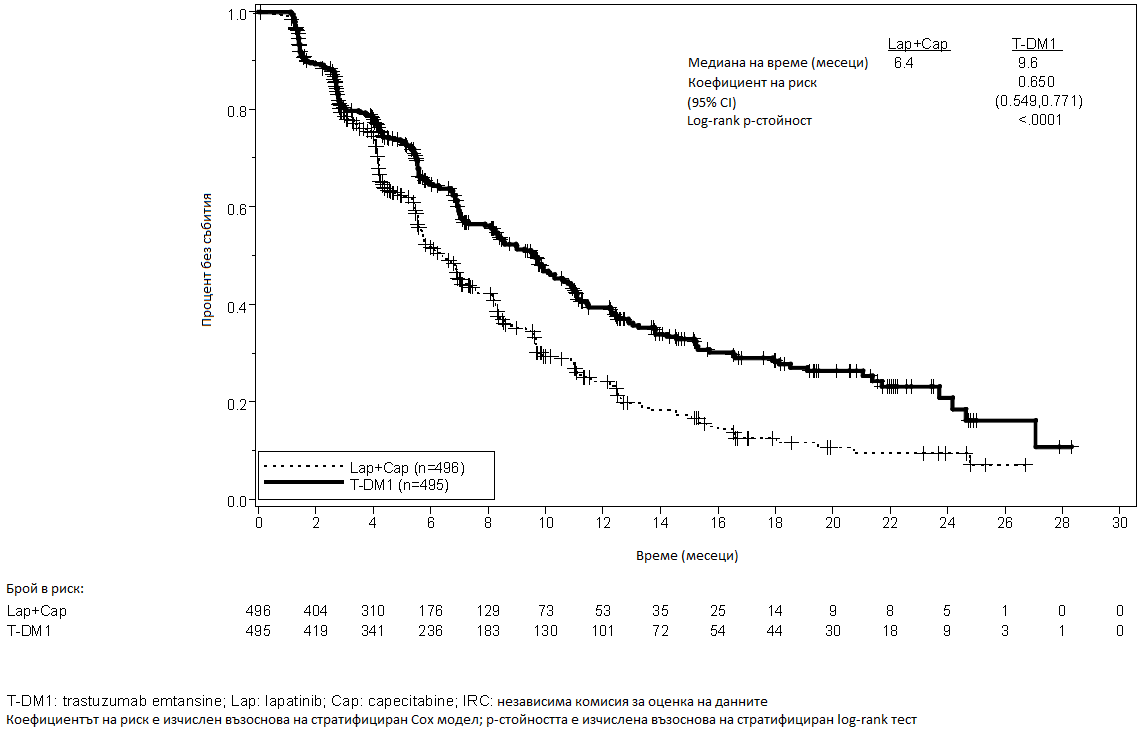
Времето до прогресия на симптомите, определено чрез намаление от 5 точки в скора, получен от подскалата Индекс от резултатите от клинични проучвания при рак на гърдата Trials (Outcome Index‑Breast (TOI‑B) на въпросника („Функционална оценка на терапията при рак на гърдата– най-добро качество на живот“ (Functional Assessment of Cancer Therapy‑Breast Quality of Life) (FACT‑B QoL), също е оценявано по време на клиничното изпитване. Промяна от 5 точки в TOI‑B се счита за клинично значима. Kadcyla удължава съобщеното от пациентите време до прогресия на симптомите със 7,1 месеца, срaванено с 4,6 месеца при контролното рамо (коефициент на риска 0,796 (0,667, 0,951); p-стойност 0,0121). Данните са от открито проучване и не могат да се направят категорични заключения.

**Таблица 7 Обобщение на данните за ефикасност от клинично проучване TDM4370g/BO21977 (EMILIA)**

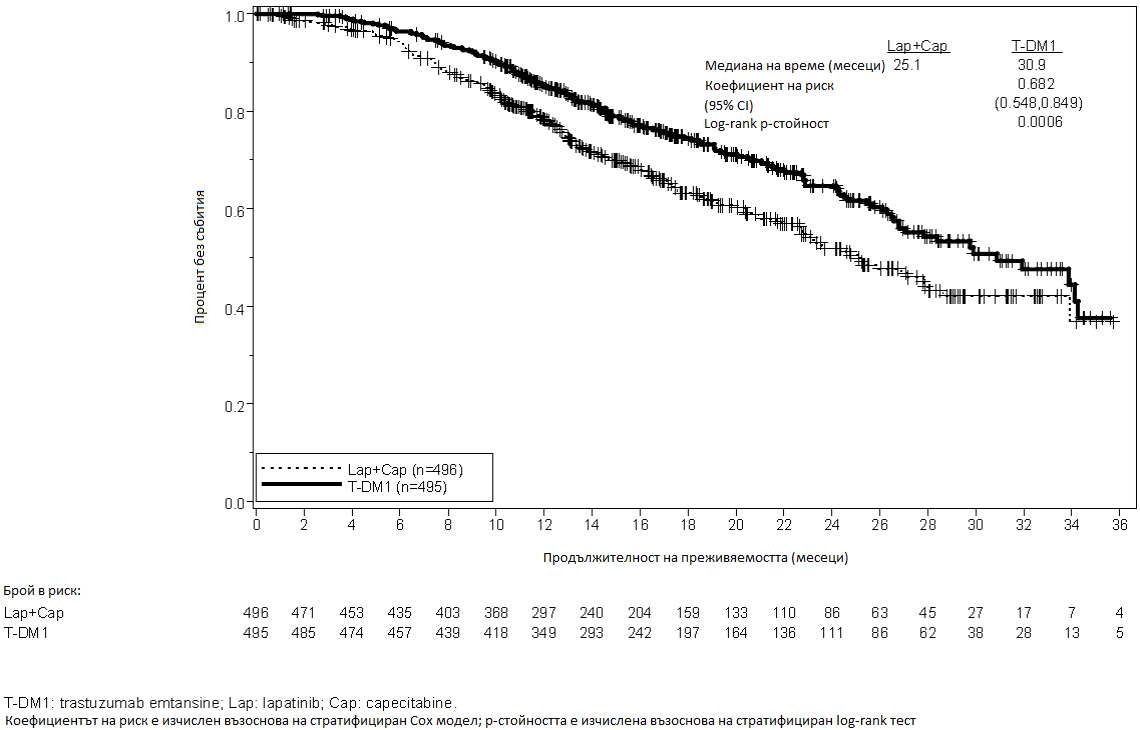
|  | | **Лапатиниб + капецитабин**  **n = 496** | **Трастузумаб емтанзин**  **n = 495** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Първични крайни точки** | | | |
| **Преживяемост без прогресия (ПБП), оценена чрез IRC** | |  | |
| Брой (%) пациенти със събитие | | 304 (61,3%) | 265 (53,5%) |
| Медиана на продължителност на ПБП (месеци) | | 6,4 | 9,6 |
| Коефициент на риск (стратифициран\*) | | 0,650 | |
| 95% CI за коефициента на риск | | (0,549, 0,771) | |
| p-стойност (Log-rank тест, стратифициран\*) | | < 0,0001 | |
| **Обща преживяемост (ОП)\*\*** | |  | |
| Брой (%) пациенти, които са починали | | 182 (36,7%) | 149 (30,1%) |
| Медиана на продължителност на преживяемостта (месеци) | | 25,1 | 30,9 |
| Коефициент на риск (стратифициран\*) | | 0,682 | |
| 95% CI за коефициента на риск | | (0,548, 0,849) | |
| p-стойност (Log-rank тест\*) | | 0,0006 | |
| **Ключови вторични крайни точки** | | | |
| **ПБП, оценена от изследователя** |  | | |
| Брой (%) пациенти със събитие | 335 (67,5%) | | 287 (58,0%) |
| Медиана на продължителност на ПБП (месеци) | 5,8 | | 9,4 |
| Коефициент на риск (95% CI) | 0,658 (0,560, 0,774) | | |
| p-стойност (Log-rank тест\*) | <0,0001 | | |
| **Честота на обективен отговор (ЧОО)** |  | | |
| Пациенти с измеримо заболяване | 389 | | 397 |
| Брой пациенти с ОО (%) | 120 (30,8%) | | 173 (43,6%) |
| Разлика (95% CI) | 12,7% (6,0, 19,4) | | |
| p-стойност (хи квадрат тест на Mantel-Haenszel\*) | 0,0002 | | |
| **Продължителност на обективния отговор (месеци)** |  | | |
| Брой пациенти с ОО | 120 | | 173 |
| Медиана 95% CI | 6,5 (5,5, 7,2) | | 12,6 (8,4, 20,8) |
| ОП: обща преживяемост; ПБП: преживяемост без прогресия; ЧОО: честота на обективен отговор; ОО: обективен отговор; IRC: независима комисия за оценка на данните; HR: коефициент на риск; CI: доверителен интервал  \* Стратифициран по: географски регион (Съединени щати, Западна Европа, други), брой на предшестващи химиотерапевтични схеми на лечение за локално напреднало или метастазирало заболяване (0-1 срещу > 1), и висцерално срещу невисцерално заболяване.  \*\* Междинният анализ на ОП е проведен при 331 наблюдавани събития. Тъй като границата за ефикасност при този анализ е премината, той се счита за окончателен анализ. | | | |

Полза от лечението е наблюдавана в подгрупата на пациентите, които са получили рецидив до 6 месеца след завършване на адювантното лечение и не са получавали предшестваща системна противоракова терапия при метастази (n=118); коефициентите на риск за ПБП и ОП са съответно 0,51 (95% CI: 0,30, 0,85) и 0,61 (95% CI: 0,32, 1,16). Медианата на ПБП за групата с трастузумаб емтанзин е 10,8 месеца, а медианата на ОП не е достигната в сравнение с 5,7 месеца и 27,9 месеца съответно за групата с лапатиниб плюс капецитабин.

**Фигура 3 Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия, оценена от независима комисия за оценка на данните (IRC)**



**Фигура 4 Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост**

****

В клиничното изпитване TDM4370g/BO21977 е наблюдава последователна полза от лечението с трастузумаб емтанзин в повечето предварително определени оценявани подгрупи, което поддържа общия резултат. В подгрупата на пациентите със заболяване, отрицателно за хормонални рецептори (n=426), коефициентите на риск за ПБП и ОП са съответно 0,56 (95% CI: 0,44, 0,72) и 0,75 (95% CI: 0,54, 1,03). В подгрупата на пациентите със заболяване, положително за хормонални рецептори (n=545), коефициентите на риск за ПБП и ОП са съответно 0,72 (95% CI: 0,58, 0,91) и 0,62 (95% CI: 0,46, 0,85).

В подгрупата на пациентите с неизмеримо заболяване (n=205), основано на оценката на IRC, коефициентите на риск за ПБП и ОП са съответно 0,91 (95% CI: 0,59, 1,42) и 0,96 (95% CI: 0,54, 1,68). Пациенти ≥ 65 годишна възраст (n=138 от двете рамена на лечение) коефициентът на риск за преживяемост без прогресия (ПБП) и обща преживяемост (ОП) са били респективно 1,06 (95% CI: 0,68, 1,66) и 1,05 (95% CI: 0,58, 1,91). При пациентите на възраст от 65 до 74 години (n=113), основано на оценката на IRC, коефициентите на риск за ПБП и ОП са съответно 0,88 (95% CI: 0,53, 1,45) и 0,74 (95% CI: 0,37, 1,47). При пациентите на възраст 75 години или повече, основано на оценката на IRC, коефициентите на риск за ПБП и ОП са съответно 3,51 (95% CI: 1,22, 10,13) и 3,45 (95% CI: 0,94, 12,65). В подгрупата на пациентите на 75 години или повече не е доказана полза по отношение на ПБП или ОП, но тя е твърде малка (n=25), за да се направят окончателни заключения.

В описателния анализ, проследяващ общата преживяемост, коефициентът на риск е 0,75 (95% CI 0,64; 0,88). Медианата на продължителността на общата преживяемост е 29,9 месеца в рамото с трастузумаб емтанзин в сравнение с 25,9 месеца в рамото с лапатиниб плюс капецитабин. По време на описателния анализ проследяващ общата преживяемост общо 27,4% от пациентите са преминали от рамото с лапатиниб плюс капецитабин към рамото с трастузумаб емтанзин. В анализ на чувствителността, проверяващ пациентите по време на преминаването към алтернативното лечение, коефициентът на риск е 0,69 (95% CI 0,59; 0,82). Резултатите от този описателен проследяващ анализ съответстват на потвърдителния анализ на ОП.

*TDM4450g*

Едно рандомизирано, многоцентрово, открито клинично изпитване фаза II оценява ефектите на трастузумаб емтанзин в сравнение с трастузумаб плюс доцетаксел при пациенти с HER2‑положителен МРГ, които не са получавали предшестваща химиотерапия за метастазирало заболяване. Пациентите са рандомизирани на трастузумаб емтанзин 3,6 mg/kg интравенозно през 3 седмици (n = 67) или трастузумаб 8 mg/kg интравенозна натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg интравенозно през 3 седмици плюс доцетаксел 75‑100 mg/m2 интравенозно през 3 седмици (n = 70).

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (ПБП), оценена от изследователя. Медиана на ПБП е 9,2 месеца в групата с трастузумаб плюс доцетаксел и 14,2 месеца в групата с трастузумаб емтанзин (коефициент на риск 0,59; p = 0,035) с медианно проследяване от приблизително 14 месеца в двете групи. Честотата на обективен отговор (ЧОО) е 58,0% при трастузумаб плюс доцетаксел и 64,2% при трастузумаб емтанзин. Медианната продължителност на отговор не е достигната при трастузумаб емтанзин срещу 9,5 месеца в контролната група.

*TDM4374g*

Едно открито клинично изпитване фаза II с една група оценява ефектите на трастузумаб емтанзин при пациенти с HER2‑положителен неизлечим ЛНРГ или МРГ. Всички пациенти са лекувани преди това с HER2‑насочени терапии (трастузумаб и лапатиниб) и химиотерапия (антрациклин, таксан и капецитабин) при неоадювантни, адювантни условия, локално напреднало или метастазирало заболяване. Медианният брой на противоракови средства, които пациентите са получили при всякакви условия е 8,5 (граници 5‑19), а при метастазирало заболяване е 7,0 (граници 3‑17), включително всички средства, предназначени за лечението на рака на гърдата.

Пациентите (n = 110) са получавали 3,6 mg/kg трастузумаб емтанзин интравенозно през 3 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Ключовите анализи за ефикасност са ЧОО въз основа на независим преглед на рентгенологичните данни и продължителност на обективния отговор. ЧОО е 32,7% (95% CI: 24,1, 42,1) n = 36 респонденти според прегледа на IRC и изследователите. Медианната продължителност на отговор според IRC не е достигната (95% CI, 4,6 месеца до невъзможно да се оцени).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с трастузумаб емтанзин във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на гърдата (виж точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Популационният фармакокинетичен анализ не показва разлики в експозицията на трастузумаб емтанзин въз основа на статуса на заболяването (адювантни спр. метастатични условия).

Абсорбция

Трастузумаб емтанзин е прилаган интравенозно. Не са провеждани проучвания с други пътища на въвеждане.

Разпределение

Пациентите в проучване TDM4370g/BO21977 и проучване BO29738, които са получили 3,6 mg/kg трастузумаб емтанзин интравенозно през 3 седмици, са имали средна максимална серумна концентрация (Cmax) при Цикъл 1 на трастузумаб емтанзин съответно 83,4 (± 16,5) μg/ml и 72,6 (± 24,3) μg/ml. Въз основа на популационния ФK анализ, след интравенозно приложение централният обем на разпределение на трастузумаб емтанзин е 3,13 l и се приближава до обема на плазмата.

Биотрансформация (трастузумаб емтанзин и DM1)

Очаква се, че трастузумаб емтанзин претърпява деконюгация и катаболизъм чрез протеолиза в клетъчните лизозоми.

Проучванията на метаболизма *in vitro* в човешки чернодробни микрозоми показва, че DM1, компонент на трастузумаб емтанзин с малка молекула, се метаболизира предимно от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP3A5. DM1 не инхибира основните CYP450 ензими *in vitro*. В човешка плазма катаболитите на трастузумаб емтанзин MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 и DM1 се откриват в ниски нива. *In vitro* DM1 е субстрат на P-гликопротеина (P-gp).

Елиминиране

Въз основа на популационния фармакокинетичен (ФK) анализ, след интравенозно приложение на трастузумаб емтанзин при пациенти с HER2‑положителен метастазирал рак на гърдата клирънсът на трастузумаб емтанзин е 0,68 l/ден, а елиминационният полуживот (t1/2) е приблизително 4 дни. Не е наблюдавано кумулиране на трастузумаб емтанзин след многократно приложение на интравенозна инфузия през 3 седмици.

Въз основа на популационния ФK анализ, телесното тегло, албуминът, сумата от най-дългите диаметри на таргетните лезии според Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)(RECIST), отделеният от HER2 екстрацелуларен домейн (ECD), концентрациите на трастузумаб на изходно ниво и аспартат аминотрансферазата (AST) са идентифицирани като статистически значими ковариати за ФК показатели на трастузумаб емтанзин. Степента на влияние на тези ковариати върху експозицията на трастузумаб емтанзин обаче показва, че е малко вероятно тези ковариати да имат някакъв клинично значим ефект върху експозицията на трастузумаб емтанзин. Освен това, експлораторен анализ показва, че влиянието на ковариатите (т.e. бъбречна функция, раса и възраст) върху фармакокинетиката на общия трастузумаб и DM1 е ограничено и не е клинично значимо. При неклиничните проучвания катаболитите на трастузумаб емтанзин, включително DM1, Lys‑MCC‑DM1 и MCC‑DM1, се екскретират предимно в жлъчката с минимално елиминиране чрез урината.

Линейност/нелинейност

Трастузумаб емтанзин, приложен интравенозно през 3 седмици, показва линейна ФК в дозовия диапазон от 2,4 до 4,8 mg/kg. Пациентите, които са получили дози по-малки или равни на 1,2 mg/kg, са имали по-бърз клирънс.

Пациенти в старческа възраст

Популационният ФК анализ показва, че възрастта не повлиява ФК на трастузумаб емтанзин. Не е наблюдавана значима разлика във ФК на трастузумаб емтанзин при пациентите < 65 години (n = 577), между 65‑75 години (n = 78) и пациенти> 75 години (n = 16).

Бъбречно увреждане

Не е провеждано формално ФК проучване при пациенти с бъбречно увреждане. Популационният ФК анализ показва, че креатининовият клирънс не повлиява ФК на трастузумаб емтанзин. Фармакокинетиката на трастузумаб емтанзин при пациенти с леко (креатининов клирънс CLcr 60 до 89 ml/min, n = 254) или умерено (CLcr 30 до 59 ml/min, n = 53) бъбречно увреждане е подобна на тази при пациентите с нормална бъбречна функция (CLcr ≥ 90 ml/min, n = 361). Фармакокинетичните данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CLcr 15 до 29 ml/min) са ограничени (n = 1), поради това не може да се направят препоръки за дозиране.

Чернодробно увреждане

Черният дроб е основният орган за елиминиране на DM1 и катаболитите, съдържащи DM1. Фармакокинетиката на трастузумаб емтанзин и катаболитите, съдържащи DM1, е оценявана след приложение на 3,6 mg/kg трастузумаб емтанзин при пациенти с метастазирал HER2+ рак на гърдата с нормална чернодробна функция (n=10), с лека (Child-Pugh A; n=10) и умерена степен (Child-Pugh B; n=8) на чернодробно увреждане.

- Плазмените концентрации на DM1 и на катаболитите, съдържащи DM1 (Lys-MCC-DM1 и MCC-DM1), са ниски и сравними между пациентите със и без чернодробно увреждане.

- Системните експозиции (AUC) на трастузумаб емтанзин в Цикъл 1 при пациентите с лека и умерена степен на чернодробно увреждане са съответно приблизително с 38% и 67% по-ниски отколкото при пациентите с нормална чернодробна функция. Експозицията на трастузумаб емтанзин (AUC) в Цикъл 3 след многократно приложение при пациентите с лека или умерена чернодробна дисфункция е в границите, наблюдавани при пациентите с нормална чернодробна функция.

Не са провеждани фармакокинетични проучвания и няма натрупани популационни ФК данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C).

Други специални популации

Популационният ФК анализ показва, че расата изглежда не повлиява ФК на трастузумаб емтанзин. Тъй като повечето болни в клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин са жени, ефектът на пола върху ФК на трастузумаб емтанзин не е формално оценяван.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Токсикология и/или фармакология при животни

Приложението на трастузумаб емтанзин се понася добре от плъхове и маймуни съответно при дози до 20 и 10 mg/kg, съответстващи на 2 040 μg DM1/m2 и при двата вида, което е приблизително еквивалентно на клиничната доза трастузумаб емтанзин при пациенти. При GLP токсикологични проучвания, с изключение на необратима периферна аксонална токсичност (наблюдавана само при маймуни при ≥ 10 mg/kg) и токсичност на репродуктивните органи (наблюдавана само при плъхове при 60 mg/kg), в двата животински модела е идентифицирана частично или напълно обратима дозозависима токсичност. Основните видове токсичност включват токсичност за черния дроб (повишения на чернодробните ензими) при  ≥ 20 mg/kg и ≥ 10 mg/kg, за костния мозък (намален брой тромбоцити и бели кръвни клетки)/хематологична при  ≥ 20 mg/kg и  ≥ 10 mg/kg и за лимфоидните органи при  ≥ 20 mg/kg и  ≥ 3 mg/kg съответно при плъхове и маймуни.

Мутагенност

DM1 е анеугенен или кластогенен в *in vivo* костно-мозъчен микронуклеарен тест с единична доза при плъхове при експозиции, сравними със средните максимални концентрации на DM1, измерени при хора, на които е приложен трастузумаб емтанзин. DM1 не е мутагенен в *in vitro* бактериален тест за обратни мутации (Ames).

Увреждане на фертилитета и тератогенност

Не са провеждани проучвания за оценка на ефекта на трастузумаб емтанзин върху фертилитета при животни. Въз основа на резултатите от проучванията на общата токсичност при животни обаче може да се очакват нежелани ефекти върху фертилитета.

Не са провеждани насочени проучвания за ембрио‑феталното развитие при животни с трастузумаб емтанзин. В клинични условия е идентифицирана токсичност за развитието при трастузумаб, въпреки че това не е било прогнозирано в предклиничната програма. Освен това в неклиничните проучвания е установена токсичност за развитието при майтанзин, което показва, че DM1, инхибиращият микротубулите цитотоксичен майтанзиноиден компонент на трастузумаб емтанзин, по подобен начин ще бъде тератогенен и потенциално ембриотоксичен.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

Янтарна киселина

Натриев хидроксид

Захароза

Полисорбат 20

**6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Разтвор на глюкоза (5%) не трябва да се използва за реконституиране или разреждане, тъй като предизвиква агрегация на протеина.

**6.3 Срок на годност**

Неотворен флакон

4 години

Реконституиран разтвор

Доказана е химична и физична стабилност на приготвения разтвор в периода на използване до 24 часа при 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използват незабавно, флаконите с приготвен разтвор може да се съхраняват до 24 часа при 2°C до 8°C, при условие че разтварянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия, и след това трябва да се изхвърлят.

Разреден разтвор

Приготвеният разтвор на Kadcyla, разреден в инфузионни сакове, съдържащи натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%), е стабилен до 24 часа при 2°C до 8°C, при условие че е приготвен при контролирани и валидирани асептични условия. При съхранението може да се наблюдават видими частици, ако е разреден в 0,9% натриев хлорид (вж. точка 6.6).

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Kadcyla 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Kadcyla се доставя във флакон от стъкло тип І от 15 ml (100 mg), затворен със запушалка от сива бутилова гума, ламинирана с филмот флуоро-смола, и запечатан с алуминиева обкатка с бяло пластмасово отчупващо се капаче.

Опаковка по 1 флакон.

Kadcyla 160 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Kadcyla се доставя във флакон от стъкло тип І от 20 ml (160 mg), затворен със запушалка от сива бутилова гума, ламинирана с филмот флуоро-смола, и запечатан с алуминиева обкатка с лилаво пластмасово отчупващо се капаче.

Опаковка по 1 флакон.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Трябва да се използва подходяща асептична техника. Трябва да се използват подходящи процедури за приготвяне на химиотерапевтични лекарствени продукти.

Реконституираният разтвор Кadcyla трябва да се разреди в инфузионни сакове от поливинил хлорид (PVC) или полиолефин без латекс и PVC.

При инфузията трябва да се използва in-line полиетерсулфонен (PES) филтър 0,20 или 0,22 микрона, когато инфузионният концентрат е разреден с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

За да се предотвратят лекарствени грешки, е важно да се проверят етикетите на флаконите, за да е сигурно, че лекарственият продукт, който се приготвя и прилага, е Kadcyla (трастузумаб емтанзин), а не друг лекарствен продукт, съдържащ трастузумаб (напр. трастузумаб или трастузумаб дерукстекан).

Указания за реконституиране

•Флакон от 100 mg трастузумаб емтанзин: Със стерилна спринцовка бавно инжектирайте 5 ml стерилна вода за инжекции във флакона.

• Флакон от 160 mg трастузумаб емтанзин: Със стерилна спринцовка бавно инжектирайте 8 ml стерилна вода за инжекции във флакона.

•Леко завъртете флакона до пълно разтваряне. Не разклащайте.

Преди приложение реконституираният разтвор трябва да се инспектира визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета. Реконституираният разтвор трябва да бъде без видими частици, бистър до слабо опалесцентен. Реконституираният разтвор трябва да бъде безцветен до бледокафяв. Да не се използва, ако реконституираният разтвор съдържа видими частици или е мътен или с променен цвят.

Указания за разреждане

Определете обема на необходимия реконституиран разтвор въз основа на доза от 3,6 mg трастузумаб емтанзин/kg телесно тегло (вж. точка 4.2):

**Обем** (ml) = *Обща доза за приложение* (**телесно тегло** (kg) x **доза** (mg/kg))

**20** (mg/ml, концентрация на реконституирания разтвор)

Подходящото количество разтвор трябва да се изтегли от флакона и да се прибави към инфузионния сак, съдържащ 250 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Не трябва да се използва разтвор на глюкоза (5%) (вж. точка 6.2). Инфузионен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) може да се използва без 0,20 или 0,22 μm in-line полиетерсулфонен (PES) филтър. Ако за инфузията се използва инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), необходим е in-line полиетерсулфонен (PES) филтър 0,20 или 0,22 микрона. След като се приготви, инфузията трябва да се приложи незабавно. Инфузията не трябва да се замразява или разклаща по време на съхранението.

Изхвърляне

Реконституираният продукт не съдържа консерванти и е предназначен само за еднократна употреба. Изхвърлете неизползваното количество.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/885/001

EU/1/13/885/002

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 15 ноември 2013 г.

Дата на последно подновяване: 17 септември 2018 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Lonza Ltd.  
Lonzastrasse  
CH-3930 Visp  
Швейцария

F. Hoffmann La Roche AG

Grenzacherstrasse 124

CH-4058 Basel

Швейцария

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Whylen  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на Eвропейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР*)***

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

•по искане на Европейската агенция по лекарствата;

•винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум)*.*

• **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали за Kadсyla (трастузумаб емтанзин) и план за комуникация с Националния компетентен орган на страните членки, преди Kadcyla (трастузумаб емтанзин) да бъде пуснат на пазара.

ПРУ паралелно трябва осигури успоредно с пускането на пазара на Kadcyla (трастузумаб емтанзин) всички медицински специалисти, които могат да предписват, приготвят и прилагат Kadcyla (трастузумаб емтанзин) и/или Herceptin (трастузумаб), да получат обучителен пакет за медицинския специалист. Всеки такъв пакет трябва да съдържа:

•КХП на Kadcyla (трастузумаб емтанзин)

•Информация за медицинския специалист

Информацията за медицинския специалист трябва да съдържа следните ключови послания:

1. Kadcyla (трастузумаб емтанзин) е различен от други лекарствени продукти, съдържаши трастузумаб, като Herceptin (трастузумаб) и Enhertu (трастузумаб дерукстекан), с различни активни вещества, които никога не трябва да се използват взаимозаменяемо.

2. Kadcyla (трастузумаб емтанзин) НЕ е генеричен вариант на Herceptin (трастузумаб) и има различни свойства, показания и доза.

3. Kadcyla (трастузумаб емтанзин) е конюгат антитяло-лекарство, който съдържа човешко анти-HER2 IgG1 антитяло, трастузумаб, и DM1, микротубулен инхибитор, майтанзиноид.

4. Не замествайте и не комбинирайте Kadcyla (трастузумаб емтанзин) с други лекарствени продукти, съдържащи трастузумаб, като Herceptin (трастузумаб) и Enhertu (трастузумаб дерукстекан).

5. Не прилагайте Kadcyla (трастузумаб емтанзин) в комбинация с химиотерапия.

6. Не прилагайте дози Kadcyla (трастузумаб емтанзин), по-високи от 3,6 mg/kg веднъж на 3 седмици.

7. Ако Kadcyla (трастузумаб емтанзин) се предписва електронно, е важно да се уверите, че предписаният лекарствен продукт е трастузумаб емтанзин, а не друг лекарствен продукт, съдържащ трастузумаб, като Herceptin (трастузумаб) и Enhertu (трастузумаб дерукстекан).

8. При предписване, приготвяне на инфузионния разтвор и прилагане на Kadcyla (трастузумаб емтанзин) на пациентите, трябва да се използва и потвърждава както свободно избраното име Kadcyla, така и международно непатентно наименование на активното вещество (трастузумаб емтанзин). Трябва да се потвърди, че международното непатентно наименование на активното вещество е трастузумаб емтанзин.

9. За да се предотвратят лекарствени грешки, е важно да се прегледа кратката характеристика на продукта и да се провери външната картонена опаковка и етикетите на флаконите, за да е сигурно, че лекарственият продукт, който се приготвя и прилага, е Kadcyla (трастузумаб емтанзин), а не друг лекарствен продукт, съдържащ трастузумаб, като Herceptin (трастузумаб) и Enhertu (трастузумаб дерукстекан).

10. Oписание на ключовите разлики между лекарствените продукти на Roche Kadcyla (трастузумаб емтанзин), Herceptin (трастузумаб) и Herceptin s.c. (трастузумаб) във връзка с показанията, дозата, приложението и разликите в опаковките.



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

|  |
| --- |
| **ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**  **КАРТОНЕНА КУТИЯ** |

|  |
| --- |
| **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ** |

Kadcyla 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

трастузумаб емтанзин

|  |
| --- |
| **2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)** |

Един флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 100 mg трастузумаб емтанзин. След разтваряне един флакон с 5 ml разтвор съдържа 20 mg/ml трастузумаб емтанзин.

|  |
| --- |
| **3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА** |

Помощни вещества:

янтарна киселина, натриев хидроксид, захароза, полисорбат 20.

Преди употреба прочетете листовката

|  |
| --- |
| **4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА** |

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон от 100 mg

|  |
| --- |
| **5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ** |

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

Преди употреба прочетете листовката

|  |
| --- |
| **6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА** |

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

|  |
| --- |
| **7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО** |

Цитотоксично

Да се прилага под наблюдение на лекар с опит в употребата на цитотоксични средства

|  |
| --- |
| **8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ** |

Годен до:

|  |
| --- |
| **9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ** |

Да се съхранява в хладилник

|  |
| --- |
| **10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ОО ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА** |

|  |
| --- |
| **11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

|  |
| --- |
| **12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

EU/1/13/885/001

|  |
| --- |
| **13. ПАРТИДЕН НОМЕР** |

Парт. №

|  |
| --- |
| **14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ** |

|  |
| --- |
| **15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА** |

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКT И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Kadcyla 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

трастузумаб емтанзин

Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

100 mg

**6. ДРУГО**

|  |
| --- |
| **ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**  **КАРТОНЕНА КУТИЯ** |

|  |
| --- |
| **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ** |

Kadcyla 160 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

трастузумаб емтанзин

|  |
| --- |
| **2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)** |

Един флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 160 mg трастузумаб емтанзин. След разтваряне един флакон с 8 ml разтвор съдържа 20 mg/ml трастузумаб емтанзин.

|  |
| --- |
| **3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА** |

Помощни вещества:

янтарна киселина, натриев хидроксид, захароза, полисорбат 20.

Преди употреба прочетете листовката

|  |
| --- |
| **4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА** |

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон от 160 mg

|  |
| --- |
| **5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ** |

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

Преди употреба прочетете листовката

|  |
| --- |
| **6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА** |

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

|  |
| --- |
| **7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО** |

Цитотоксично

Да се прилага под наблюдение на лекар с опит в употребата на цитотоксични средства

|  |
| --- |
| **8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ** |

Годен до:

|  |
| --- |
| **9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ** |

Да се съхранява в хладилник

|  |
| --- |
| **10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ОО ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА** |

|  |
| --- |
| **11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

|  |
| --- |
| **12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

EU/1/13/885/002

|  |
| --- |
| **13. ПАРТИДЕН НОМЕР** |

Парт. №

|  |
| --- |
| **14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ** |

|  |
| --- |
| **15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА** |

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКT И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Kadcyla 160 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

трастузумаб емтанзин

Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

160 mg

**6. ДРУГО**

Б. ЛИСТОВКА

**Листовка: информация за потребителя**

**Kadcyla 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор**

**Kadcyla 160 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор**

трастузумаб емтанзин (trastuzumab emtansine)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започне да Ви се прилага това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

•Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.

•Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

•Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Kadcyla и за какво се използва

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Kadcyla

3. Как ще Ви се прилага Kadcyla

4. Възможни нежелани реакции

5. Как да съхранявате Kadcyla

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Kadcyla и за какво се използва**

**Какво представлява Kadcyla**

Kadcyla съдържа активното вещество трастузумаб емтанзин, което се състои от две части, свързани в едно:

•трастузумаб – моноклонално антитяло, което се свързва избирателно с антиген (прицелен протеин), наречен рецептор 2 за човешки епидермален растежен фактор (HER2). HER2 се намира в големи количества по повърхността на някои от раковите клетки като стимулира техния растеж. Когато трастузумаб се свърже с HER2, той може да спре растежа на раковите клетки и да причини тяхната смърт.

•DM1 – противораково вещество, което става активно, когато Kadcyla влезе в раковата клетка.

**За какво се използва Kadcyla**

Kadcyla се използва за лечение на рак на гърдата при възрастни, когато:

•раковите клетки имат много HER2 протеини по повърхността си - Вашият лекар ще Ви изследва за това.

•вече сте получавали лекарството трастузумаб и лекарство, наречено таксан.

•ракът се е разпространил до участъци близо до гърдата или до други части на тялото (метастазирал е).

• ракът не се е разпространил до други части на тялото и лечението ще се приложи след операция (лечението след операция се нарича адювантна терапия).

**2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Kadcyla**

**Не трябва да Ви се прилага Kadcyla**

•ако сте алергични към трастузумаб емтанзин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Не трябва да Ви се прилага Kadcyla, ако горното се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Kadcyla.

**Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Kadcyla, ако:

• някога сте имали сериозна реакция, свързана с инфузия, при употребата на трастузумаб, която се характеризира със зачервяване, тръпки, втрисане, задух, затруднено дишане, учестена сърдечна дейност или спад на кръвното налягане.

• приемате лекарства за разреждане на кръвта (напр. варфарин, хепарин).

• ако имате анамнеза за чернодробни проблеми. Лекарят Ви ще извършва изследвания на кръвта за проверка на чернодробната Ви функция преди и редовно по време на лечението.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви се приложи Kadcyla.

**Внимавайте за нежелани реакции**

Kadcyla може да влоши някои съществуващи заболявания или да предизвика нежелани реакции. Вижте точка 4 за повече подробности относно нежеланите реакции, за които трябва да внимавате.

**Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните сериозни нежелани ефекти, докато Ви се прилага Kadcyla:**

• **Проблеми с дишането:** Kadcyla може да причини сериозни проблеми с дишането, като напр. недостиг на въздух (при покой или докато извършвате каквато и да е дейност) и кашлица. Това може да са признаци на възпаление на белите дробове, което може да бъде сериозно и дори фатално. Ако развиете белодробно заболяване, Вашият лекар може да спре лечението с това лекарство.

• **Проблеми с черния дроб:** Kadcyla може да предизвика възпаление или увреждане на клетките на черния дроб, които могат да попречат на нормалната функция на черния дроб. Възпалените или увредени чернодробни клетки може да отделят повече от нормалните количества от някои вещества (чернодробни ензими) в кръвообращението, което води до повишени чернодробни ензими в кръвните тестове. В повечето случаи Вие няма да имате никакви симптоми. Някои симптоми може да бъдат пожълтяване на кожата и бялото на очите (жълтеница). Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да проверява чернодробната Ви функция преди и редовно по време на лечението.

Друго рядко нарушение, което може да възникне в черния дроб, е състояние, известно като нодуларна регенеративна хиперплазия (НРХ). То променя структурата на черния дроб. Болните развиват множество възли в черния дроб, които може да променят неговите функции. С времето това може да доведе до симптоми като чувство за раздуване или подуване на корема, поради натрупване на течност или кървене от абнормни кръвоносни съдове в хранопровода или ректума.

• **Проблеми със сърцето:** Kadcyla може да отслаби сърдечния мускул. Когато сърдечният мускул е слаб, болните може да развият симптоми като недостиг на въздух при покой или по време на сън, болка в гърдите, подути глезени или ръце и усещане за ускорен или неравномерен пулс. Вашият лекар ще проверява Вашата сърдечна функция преди и редовно по време на лечението. Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако забележите някой от горните симптоми.

• **Реакции, свързани с инфузията, или алергични реакции**: Kadcyla може да предизвика зачервяване на кожата, пристъпи на треперене, треска, затруднено дишане, понижено кръвно налягане, учестен пулс, внезапно подуване на лицето, езика или затруднено преглъщане по време на инфузията или след инфузията в първия ден на лечение. Вашият лекар или медицинска сестра ще проверяват дали имате някои от тези нежелани реакции. Ако развиете реакция, те ще намалят или спрат инфузията и могат да Ви приложат лечение за нежеланите реакции. Инфузията може да продължи след като симптомите отзвучат.

• **Проблеми, сварзани с кървене:** Kadcyla може да понижи броя на тромбоцитите в кръвта Ви. Тромбоцитите помагат за съсирването на кръвта, така че Вие може да получите неочаквани синини или кървене (като напр. кървене от носа, кървене от венците). Вашият лекар ще изследва кръвта Ви и ще се проверява редовно за намален брой на тромбоцитите. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите неочаквани синини или кървене.

• **Неврологични проблеми:** Kadcyla може да увреди нервите. Вие може да получите изтръпване, болка, скованост, сърбеж, мравучкане, боцкане в ръцете и стъпалата си. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на неврологични проблеми.

• **Реакции на мястото на инжектиране:** Ако получите усещане за парене, почувствате болка или чувствителност на мястото на инфузия по време на инфузията, това може да е признак, че Kadcyla е изтекъл извън кръвоносния съд. Кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра. Ако Kadcyla е изтекъл извън кръвоносния съд може да се появят повишена болка, промяна в цвета, поява на мехури или лющене на кожата (кожна некроза) в рамките на няколко дни или седмици след инфузията.

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от горните нежелани реакции.

**Деца и юноши**

Kadcyla не се препоръчва при хора на възраст под 18 години. Това е така, защото няма информация относно действието му в тази възрастова група.

**Други лекарства и Kadcyla**

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

По-специално, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате:

•някакви лекарства за разреждане на кръвта, като варфарин, или за намаляване способността да се образуват кръвни съсиреци, като аспирин

•лекарства за гъбични инфекции, наречени кетоконазол, итраконазол или вориконазол

•антибиотици за инфекции, наречени кларитромицин или телитромицин

•лекарства за ХИВ, наречени атазанавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир или саквинавир

•лекарство за депресия, наречено нефазодон.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви се приложи Kadcyla.

**Бременност**

Kadcyla не се препоръчва при бременни, защото това лекарство може да увреди плода.

•Кажете на Вашия лекар, преди да използвате Kadcyla, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

•Прилагайте ефективна контрацепция, за да избегнете забременяване, докато се лекувате с Kadcyla. Говорете с Вашия лекар относно контрацепцията, която е най-добра за Вас.

•Трябва да продължите да използвате контрацепция в продължение на 7 месеца след последната доза Kadcyla. Говорете с Вашия лекар преди да спрете контрацепцията.

•Пациентите мъже или техните партньорки също трябва да прилагат ефективна контрацепция.

•Ако все пак забременеете по време на лечение с Kadcyla, кажете веднага на Вашия лекар.

**Кърмене**

Не трябва да кърмите по време на лечение с Kadcyla и в продължение на 7 месеца след последната инфузия на Kadcyla. Не е известно дали съставките на Kadcyla преминават в кърмата. Говорете с Вашия лекар за това.

**Шофиране и работа с машини**

Не се очаква Kadcyla да засегне способността Ви да шофирате, да карате велосипед, да работите с инструменти или машини. Ако получите зачервяване на кожата, пристъпи на треперене, треска, затруднено дишане, ниско кръвно налягане или учестен пулс (реакция, свързана с инфузията), замъглено зрение, умора, главоболие или замайване, не шофирайте, не карайте велосипед, не работете с инструменти или машини до отзвучаването на тези реакции.

**Важна информация за някои от помощните вещества на Kadcyla**

Това лекарство съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза. То практически не съдържа натрий.

Kadcyla 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Това лекарство съдържа 1,1 mg полисорбат 20 във всеки флакон, което е еквивалентно на 0,22 mg/ml.

Kadcyla 160 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Това лекарство съдържа 1,7 mg полисорбат 20 във всеки флакон, което е еквивалентно на 0,21 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

**3. Как ще Ви се прилага Kadcyla**

Kadcyla ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра в болница или клиника:

•Той се прилага като капково вливане във вена(интравенозна инфузия).

•Ще Ви се прилага една инфузия през 3 седмици.

**Каква доза ще Ви се прилага**

•Ще Ви се прилагат 3,6 mg Kadcyla на всеки килограм телесно тегло. Вашият лекар ще изчисли точната доза за Вас.

•Първата инфузия ще се приложи в продължение на 90 минути. Вие ще бъдете наблюдавани от лекар или медицинска сестра, докато се прилага инфузията и в продължение на най-малко 90 минути след началната доза, в случай че имате някакви нежелани реакции.

•Ако първата инфузия се понесе добре, инфузията при следващото Ви посещение може да се приложи за 30 минути. Вие ще бъдете наблюдавани от лекар или медицинска сестра, докато се прилага инфузията и в продължение на най-малко 30 минути след това, в случай че имате някакви нежелани реакции.

•Общият брой на инфузиите, които ще Ви се приложат, зависи от това как се повлиявате от лечението и за кое показание се лекувате.

•Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да реши да продължи лечението Ви, но да понижи дозата, да отложи следващото прилагане или да спре лечението.

**Ако сте пропуснали да приемете Kadcyla**

Ако забравите или пропуснете насрочената дата за приложение на Kadcyla, се запишете за друга дата възможно най-скоро. Не чакайте следващото планирано посещение.

**Ако сте спрели лечението с Kadcyla**

Не спирайте лечението с това лекарство, без първо да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции.**

**Много чести (****може да засегнат повече от 1 на 10 души):**

• Kadcyla може да предизвика възпаление или увреждане на клетките на черния дроб, водещо до повишени чернодробни ензими в кръвните тестове. В повечето случаи обаче по време на лечение с Kadcyla нивата на чернодробните ензими са повишени леко и временно, не предизвикват някакви симптоми и не засягат чернодробната функция.

• Неочаквана поява на синини или кървене (като напр. кървене от носа).

• Изтръпване, болка, скованост, сърбеж, мравучкане, боцкане в ръцете и стъпалата. Тези симптоми може да показват увреждане на нервите.

**Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):**

• Зачервяване на кожата, пристъпи на треперене, треска, затруднено дишане, ниско кръвно налягане или учестен пулс по време на инфузията или до 24 часа след нея – това са т.нар. реакции, свързани с инфузията.

• Могат да настъпят сърдечни проблеми. Повечето пациенти може да нямат симптоми на сърдечни проблеми. При поява на симптоми може да се наблюдават кашлица, задух при покой или по време на сън по гръб, гръдна болка и подуване на краката и глезените, ускорен или неравномерен сърдечен ритъм.

**Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):**

• Възпаление на белите дробове, проблеми с дишането, като напр. недостиг на въздух (при покой или докато извършвате каквато и да е дейност), кашлица или пристъпи на суха кашлица – това са признаци на възпаление на белодробната тъкан.

• Алергични реакции могат да се появяват при повечето пациенти, които могат да имат умерено изразени симптоми на сърбеж или стягане в областта на гръдния кош. В по-тежките случаи може да настъпят подуване на лицето или езика, затруднено преглъщане, затруднено дишане.

**Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):**

ек

**С неизвестна честота:**

•Ако разтворът за инфузия Kadcyla изтече в областта около мястото на инфузия може да получите болка, промяна в цвета, поява на мехури или лющене на кожата (кожна некроза) на мястото на инфузия. Свържете се с Вашия лекар или медицинска сестра незабавно.

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от горните сериозни нежелани реакции.

**Другите нежелани реакции включват**

**Много чести (**може да засегнат повече от 1 на 10 души):

•намален брой на червените кръвни клетки (доказва се с кръвен тест)

•повръщане

•диария

•сухота в устата

•инфекция на пикочните пътища

•запек

•коремна болка

•кашлица

•задух

•възпаление на устата

•безсъние

• мускулна или ставна болка

• треска

•главоболие

• чувство на умора

• слабост

**Чести** **(**може да засегнат до 1 на 10 души):

•студени тръпки или грипоподобни симптоми

•намаление на нивата на калий (доказва се с кръвен тест)

• кожни обриви

• намален брой на бели кръвни клетки (доказва се с кръвен тест)

• сухота в очите, сълзящи очи или замъглено зрение

• зачервяване или инфекция на очите

• нарушено храносмилане

• подуване на краката и/или ръцете

• кървене от венците

• повишено кръвно налягане

• чувство на замайване

• нарушения на вкуса

• сърбеж

• нарушение на паметта

• косопад

• кожна реакция ръка-крак (синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия)

• нарушение на ноктите

**Нечести (**може да засегнат до 1 на 100 души):

• Друго нарушение, което може да се предизвика от Kadcyla, е състояние, известно като нодуларна регенеративна хиперплазия на черния дроб. То променя структурата на черния дроб. Болните развиват множество възли в черния дроб, които може да променят функциите на черния дроб. С времето това може да доведе до симптоми като чувство за раздуване или подуване на корема, поради натрупване на течност или кървене от абнормни кръвоносни съдове в хранопровода или ректума.

• Ако инфузионният разтвор Kadcyla попадне в областта около мястото на инжектиране, може да получите болезненост или зачервяване на кожата, или подуване на мястото на инжектиране.

Ако получите някакви нежелани реакции след спиране на лечението Ви с Kadcyla, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра и им кажете, че сте лекувани с Kadcyla.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Kadcyla**

Kadcyla ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката.

•Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

•Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

•Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

•Когато е приготвен като инфузионен разтвор, Kadcyla е стабилен до 24 часа при 2 °C до 8 °C и след това трябва да се изхвърли.

•Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Kadcyla**

• Активното вещество е трастузумаб емтанзин.

• Kadcyla 100 mg: Един флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 100 mg трастузумаб емтанзин. След разтваряне един флакон с 5 ml разтвор съдържа 20 mg/ml трастузумаб емтанзин.

• Kadcyla 160 mg: Един флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 160 mg трастузумаб емтанзин. След разтваряне един флакон с 8 ml разтвор съдържа 20 mg/ml трастузумаб емтанзин.

• Другите съставки са янтарна киселина, натриев хидроксид (вижте точка 2 „Важна информация за някои от помощните вещества на Kadcylaˮ), захароза и полисорбат 20.

**Как изглежда Kadcyla и какво съдържа опаковката**

• Kadcyla е бял до почти бял лиофилизиран прах за концентрат за инфузионен разтвор, доставян в стъклени флакони.

•Kadcyla се продава в опаковки, съдържащи 1 флакон.

**Притежател на разрешението за употреба**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

**Производител**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

За допълнителна информация относно това лекарствo, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien,**  **Luxembourg/Luxemburg**  N.V. Roche S.A.  België/Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11  **България**  Рош България ЕООД  Тел: +359 2 474 5444 | **Latvija**  Roche Latvija SIA  Tel: +371 - 6 7039831  **Lietuva**  UAB “Roche Lietuva”  Tel: +370 5 2546799 |
| **Česká republika**  Roche s. r. o.  Tel: +420 - 2 20382111 | **Magyarország**  Roche (Magyarország) Kft.  Tel: +36 1 279 4500 |
| **Danmark**  Roche Pharmaceuticals A/S  Tlf.: +45 - 36 39 99 99 | **Nederland**  Roche Nederland B.V.  Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Deutschland**  Roche Pharma AG  Tel: +49 (0) 7624 140 | **Norge**  Roche Norge AS  Tlf: +47 - 22 78 90 00 |
| **Eesti**  Roche Eesti OÜ  Tel: + 372 - 6 177 380 | **Österreich**  Roche Austria GmbH  Tel: +43 (0) 1 27739 |
| **Ελλάδα, Kύπρος**  Roche (Hellas) A.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 210 61 66 100 | **Polska**  Roche Polska Sp.z o.o.  Tel: +48 - 22 345 18 88 |
| **España**  Roche Farma S.A.  Tel: +34 - 91 324 81 00 | **Portugal**  Roche Farmacêutica Química, Lda  Tel: +351 - 21 425 70 00 |
| **France**  Roche  Tél: +33 (0)1 47 61 40 00 | **România**  Roche România S.R.L.  Tel: +40 21 206 47 01 |
| **Hrvatska**  Roche d.o.o  Tel: +385 1 4722 333 | **Slovenija**  Roche farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 - 1 360 26 00 |
| **Ireland****, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 - 2 52638201 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals A/S  c/o Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Italia**  Roche S.p.A.  Tel: +39 - 039 2471 | **Sverige**  Roche AB  Tel: +46 (0) 8 726 1200 |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарствo е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

За да се предотвратят лекарствени грешки, е важно да се проверят етикетите на флаконите, за да е сигурно, че лекарственият продукт, който се приготвя и прилага, е Kadcyla (трастузумаб емтанзин), а не друг лекарствен продукт, съдържащ трастузумаб (напр. трастузумаб или трастузумаб дерукстекан).

Kadcyla трябва да се реконституира и разрежда от медицински специалист и да се прилага като интравенозна инфузия. Той не трябва да се прилага като интравенозна или болус инжекция.

Винаги съхранявайте това лекарство в затворената оригинална опаковка при температура

2 ºC – 8 ºC в хладилник. Флакон с Kadcyla, реконституиран с вода за инжекции (не се доставя), е стабилен в продължение на 24 часа при 2 ºC – 8 ºC след реконституиране и не трябва да се замразява.

Трябва да се използва подходяща асептична техника. Трябва да се използват подходящи процедури за приготвяне на химиотерапевтични лекарствени продукти.

Реконституираният разтвор Кadcyla трябва да се разреди в инфузионни сакове от поливинил хлорид (PVC) или полиолефин без латекс и PVC.

При инфузията трябва да се използва in-line полиетерсулфонен (PES) филтър 0,20 или 0,22 микрона, когато инфузионният концентрат е разреден с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

*Указания за реконституиране*

• Kadcyla 100 mg: Със стерилна спринцовка бавно инжектирайте 5 ml стерилна вода за инжекции във флакона от 100 mg трастузумаб емтанзин.

• Kadcyla 160 mg: Със стерилна спринцовка бавно инжектирайте 8 ml стерилна вода за инжекции във флакона от 160 mg трастузумаб емтанзин.

• Леко завъртете флакона до пълно разтваряне. Не разклащайте.

Преди приложение реконституираният разтвор трябва да се инспектира визуално за наличие на твърди частици и промяна в цвета. Реконституираният разтвор трябва да бъде без видими частици, бистър до слабо опалесцентен. Реконституираният разтвор трябва да бъде безцветен до бледокафяв. Да не се използва, ако реконституираният разтвор съдържа видими частици или е мътен или с променен цвят.

Изхвърлете неизползваното количество. Реконституираният продукт не съдържа консерванти и е предназначен само за еднократна употреба.

*Указания за разреждане*

Определете обема на необходимия реконституиран разтвор въз основа на доза от 3,6 mg трастузумаб емтанзин/kg телесно тегло:

**Обем** (ml) = *Обща доза за приложение* (**телесно тегло** (kg) x **доза** (mg/kg))

**20** (mg/ml, концентрация на реконституирания разтвор)

Подходящото количество разтвор трябва да се изтегли от флакона и да се прибави към инфузионния сак, съдържащ 250 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Не трябва да се използва разтвор на глюкоза (5%). Инфузионен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) може да се използва без 0,20 или 0,22 μm in-line полиетерсулфонен (PES) филтър. Ако за инфузията се използва инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), необходим е in-line полиетерсулфонен (PES) филтър 0,20 или 0,22 микрона. След като се приготви, инфузията трябва да се приложи незабавно. Инфузията не трябва да се замразява или разклаща по време на съхранението. Ако е разреден асептично, продуктът може да се съхранява до 24 часа на 2 °C до 8 °C.