

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kadcyla 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Kadcyla 160 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kadcyla 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 100 mg trastuzumabu emtansinu. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička o objemu 5 ml roztok trastuzumabu emtansinu o koncentraci 20 mg/ml (viz bod 6.6).

Kadcyla 160 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 160 mg trastuzumabu emtansinu. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička o objemu 8 ml roztok trastuzumabu emtansinu o koncentraci 20 mg/ml (viz bod 6.6).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 100mg injekční lahvička obsahuje 1,38 mg sodíku a 1,1 mg polysorbátu 20.

Jedna 160mg injekční lahvička obsahuje 2,24 mg sodíku a 1,7 mg polysorbátu 20.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Trastuzumab emtansin je konjugát protilátka-léčivo obsahující trastuzumab, humanizovanou monoklonální protilátku IgG1, která je produkována buněčnou suspenzí kulturovou savčích buněk (z ovarií čínského křečička), s kovalentní vazbou na DM1, mikrotubulární inhibitor, pomocí stabilního thioéterového vazebného můstku MCC (4-[N-maleimidomethyl]cyklohexan-1-karboxylát).

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Časný karcinom prsu (eBC)

Přípravek Kadcyla v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s časným HER2-pozitivním karcinomem prsu, kteří mají reziduální invazivní onemocnění v prsu a/nebo mízních uzlinách po neoadjuvantní léčbě na bázi taxanů a léčbě cílené proti HER2.

Metastazující karcinom prsu (mBC)

Přípravek Kadcyla v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli dříve léčeni trastuzumabem a taxanem, a to samostatně nebo v kombinaci. Pacienti buď:

- byli dříve léčeni pro lokálně pokročilé nebo metastazující onemocnění, nebo
- měli onemocnění, k jehož rekurenci došlo v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců po jejím ukončení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Kadcyla může předepsat pouze lékař a musí být podána intravenózní infuzí pod

dohledem zdravotnického pracovníka, který má dostatečné zkušenosti s léčbou onkologických pacientů (tj. je připraven řešit alergické/anafylaktické reakce na infuzi a má bezprostředně k dispozici veškeré resuscitační vybavení (viz bod 4.4)).

Pacienti léčení trastuzumabem emtansinem musí mít HER2-pozitivní nádor s HER2 pozitivitou definovanou jako skóre 3+ při imunohistochemickém (IHC) stanovení nebo poměr $\geq 2,0$ při stanovení *in situ* hybridizací (ISH) nebo fluorescenční *in situ* hybridizací (FISH) za použití zdravotnického prostředku pro *in vitro* diagnostiku s označením CE. Pokud není k dispozici zdravotnický prostředek pro *in vitro* diagnostiku s označením CE, může být stav HER2 stanoven jiným validovaným testem.

Aby se zabránilo chybám při podání léčivého přípravku, je nutné zkontrolovat označení na injekční lahvičce a ubezpečit se, že je připravován a podáván přípravek Kadcyla (trastuzumab emtansin) a nikoli jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab nebo trastuzumab deruxtekan).

Dávkování

Doporučená dávka trastuzumabu emtansinu je 3,6 mg/kg tělesné hmotnosti podávaného formou intravenózní infuze každé 3 týdny (21denní cyklus).

První dávka má být podána v intravenózní infuzi trvající 90 minut. Pacient má být sledován během infuze a nejméně 90 minut po podání první dávky k zachycení horečky, zimnice nebo jiných reakcí souvisejících s infuzí. Je třeba pečlivě sledovat místo infuze k zachycení případné podkožní infiltrace během podání. Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány případy opožděného epidermálního poranění nebo nekrózy po extravazaci (viz body 4.4 a 4.8).

Pokud byla předchozí infuze dobře snášena, mohou být následné dávky trastuzumabu emtansinu podávány v infuzi trvající 30 minut. Pacient má být sledován během infuze a nejméně 30 minut po infuzi.

U pacientů s projevy příznaků souvisejících s infuzí (viz body 4.4 a 4.8) má být snížena rychlost infuze trastuzumabu emtansinu nebo má být infuze přerušena. Při život ohrožujících reakcích na infuzi má být podávání trastuzumabu emtansinu ukončeno.

Délka léčby

Časný karcinom prsu (eBC)

Pacienti mají být léčeni celkem 14 cykly léčby, pokud nedojde k recidivě nebo nezvladatelné toxicitě.

Metastazující karcinom prsu (mBC)

Pacienti mají v léčbě pokračovat do progresu onemocnění nebo nezvladatelné toxicity.

Úprava dávky

Ke zvládnutí symptomatických nežádoucích účinků může být nutné dočasné přerušení léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby trastuzumabem emtansinem dle doporučení uvedených v textu a v tabulkách 1 a 2.

Dávka trastuzumabu emtansinu nemá být po předchozím snížení zpětně zvyšována.

Tabulka 1 Schéma snižování dávky

Schéma snižování dávky (Úvodní dávka je 3,6 mg/kg)	Dávka, která má být podána
První snížení dávky	3 mg/kg
Druhé snížení dávky	2,4 mg/kg
Potřeba dalšího snížení dávky	Ukončení léčby

Tabulka 2 Pokyny pro úpravu dávky

Úpravy dávky pro pacienty s eBC		
Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava léčby
Trombocytopenie	Stupeň 2-3 v den plánované léčby (25 000 až < 75 000/mm ³)	Nepodávejte trastuzumab emtansin do úpravy počtu trombocytů na stupeň ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), následně pokračujte v léčbě se stejnou úrovní dávky. U pacienta, který vyžaduje dva odklady kvůli trombocytopenii, zvažte snížení dávky o 1 úroveň.
	Stupeň 4 kdykoliv < 25 000/mm ³	Nepodávejte trastuzumab emtansin do úpravy počtu trombocytů na stupeň ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), následně snižte dávku o 1 úroveň.
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT)	Stupeň 2-3 (> 3,0 až ≤ 20 × horní hranice normy v den plánované léčby)	Nepodávejte trastuzumab emtansin do úpravy ALT na stupeň ≤ 1, následně snižte dávku o 1 úroveň
	Stupeň 4 (> 20 × horní hranice normy kdykoliv)	Ukončete podávání trastuzumabu emtansinu
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)	Stupeň 2 (> 3,0 až ≤ 5 × horní hranice normy v den plánované léčby)	Nepodávejte trastuzumab emtansin do úpravy AST na stupeň ≤ 1, následně pokračujte v léčbě se stejnou úrovní dávky
	Stupeň 3 (> 5 až ≤ 20 × horní hranice normy v den plánované léčby)	Nepodávejte trastuzumab emtansin do úpravy AST na stupeň ≤ 1, následně snižte dávku o 1 úroveň
	Stupeň 4 (> 20 × horní hranice normy kdykoliv)	Ukončete podávání trastuzumabu emtansinu
Hyperbilirubinemie	Celkový bilirubin > 1,0 až ≤ 2,0 × horní hranice normy v den plánované léčby	Nepodávejte trastuzumab emtansin do úpravy celkového bilirubinu na ≤ 1,0 × horní hranice normy, následně snižte dávku o 1 úroveň
	Celkový bilirubin > 2 × horní hranice normy kdykoliv	Ukončete podávání trastuzumabu emtansinu
Polékové poškození jater (DILI)	Transaminázy v séru > 3 × horní hranice normy a současně celkový bilirubin > 2 × horní hranice normy	Trvale ukončete podávání trastuzumabu emtansinu pokud není přítomna jiná pravděpodobná příčina zvýšení hladiny jaterních enzymů a bilirubinu, např. jaterní metastázy nebo souběžně užívané léky

Úpravy dávky pro pacienty s eBC		
Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava léčby
Nodulární regenerativní hyperplazie	Všechny stupně	Trvale ukončete podávání trastuzumabu emtansinu
Periferní neuropatie	Stupeň 3 až 4	Nepodávejte trastuzumab emtansin do úpravy na stupeň ≤ 2
Dysfunkce levé komory	LVEF < 45 %	Nepodávejte trastuzumab emtansin. Zopakujte vyšetření LVEF během 3 týdnů. Při potvrzení hodnoty LVEF < 45 % ukončete podávání trastuzumabu emtansinu.
	LVEF 45 % až < 50 % a pokles je ≥ 10 procentních bodů od hodnoty před léčbou*	Nepodávejte trastuzumab emtansin. Zopakujte vyšetření LVEF během 3 týdnů. Při potvrzení hodnoty LVEF < 50 % a pokud se hodnota LVEF nezlepší na < 10 procentních bodů od hodnoty před léčbou, ukončete podávání trastuzumabu emtansinu.
	LVEF 45 % až < 50 % a pokles je < 10 procentních bodů od hodnoty před léčbou*	Pokračujte v léčbě trastuzumabem emtansinem. Zopakujte vyšetření LVEF během 3 týdnů.
	LVEF ≥ 50 %	Pokračujte v léčbě trastuzumabem emtansinem
Srdeční selhání	Symptomatické městnavé srdeční selhání, LVSD stupně 3-4 nebo srdeční selhání stupně 3-4 nebo srdeční selhání stupně 2 doprovázené LVEF < 45 %	Trvale ukončete podávání trastuzumabu emtansinu
Plicní toxicita	Intersticiální plicní onemocnění (ILD) nebo pneumonitida	Trvale ukončete podávání trastuzumabu emtansinu
Pneumonitida související s radioterapií	Stupeň 2	Ukončete podávání trastuzumabu emtansinu, pokud standardní léčba nepostačuje
	Stupeň 3 až 4	Ukončete podávání trastuzumabu emtansinu

Úpravy dávky pro pacienty s eBC		
Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava léčby
Úpravy dávky pro pacienty s mBC		
Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava léčby
Trombocytopenie	Stupeň 3 (25 000 až < 50 000/mm ³)	Nepodávejte trastuzumab emtansin do úpravy počtu trombocytů na stupeň ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), následně pokračujte v léčbě se stejnou úrovní dávky
	Stupeň 4 (< 25 000/mm ³)	Nepodávejte trastuzumab emtansin do úpravy počtu trombocytů na stupeň ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), následně snižte dávku o 1 úroveň
Zvýšená hladina transamináz (AST/ALT)	Stupeň 2 (> 2,5 až ≤ 5 × horní hranice normy)	Pokračujte v léčbě se stejnou úrovní dávky
	Stupeň 3 (> 5 až ≤ 20 × horní hranice normy)	Nepodávejte trastuzumab emtansin do úpravy AST/ALT na stupeň ≤ 2, následně snižte dávku o 1 úroveň
	Stupeň 4 (> 20 × horní hranice normy)	Ukončete podávání trastuzumabu emtansinu
Hyperbilirubinemie	Stupeň 2 (> 1,5 až ≤ 3 × horní hranice normy)	Nepodávejte trastuzumab emtansin do úpravy celkového bilirubinu na stupeň ≤ 1, následně pokračujte v léčbě se stejnou úrovní dávky
	Stupeň 3 (> 3 až ≤ 10 × horní hranice normy)	Nepodávejte trastuzumab emtansin do úpravy celkového bilirubinu na stupeň ≤ 1, následně snižte dávku o 1 úroveň
	Stupeň 4 (> 10 × horní hranice normy)	Ukončete podávání trastuzumabu emtansinu
Polékové poškození jater (DILI)	Transaminázy v séru > 3 × horní hranice normy a současně celkový bilirubin > 2 × horní hranice normy	Trvale ukončete podávání trastuzumabu emtansinu pokud není přítomna jiná pravděpodobná příčina zvýšení hladiny jaterních enzymů a bilirubinu, např. jaterní metastázy nebo souběžně užívané léky
Nodulární regenerativní hyperplazie	Všechny stupně	Trvale ukončete podávání trastuzumabu emtansinu

Úpravy dávky pro pacienty s eBC		
Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava léčby
Dysfunkce levé komory	Symptomatické městnavé srdeční selhání	Ukončete podávání trastuzumabu emtansinu
	LVEF < 40 %	Nepodávejte trastuzumab emtansin. Zopakujte vyšetření LVEF během 3 týdnů. Při potvrzení hodnoty LVEF < 40 % ukončete podávání trastuzumabu emtansinu.
	LVEF 40 % až ≤ 45 % a pokles je ≥ 10 % procentních bodů od hodnoty před léčbou	Nepodávejte trastuzumab emtansin. Zopakujte vyšetření LVEF během 3 týdnů. Ukončete podávání trastuzumabu emtansinu, pokud hodnota LVEF není v rozmezí 10 procentních bodů od hodnoty před léčbou.
	LVEF 40 % až ≤ 45 % a pokles je < 10 % procentních bodů od hodnoty před léčbou	Pokračujte v léčbě trastuzumabem emtansinem. Zopakujte vyšetření LVEF během 3 týdnů.
	LVEF > 45 %	Pokračujte v léčbě trastuzumabem emtansinem
Periferní neuropatie	Stupeň 4	Nepodávejte trastuzumab emtansin do úpravy na stupeň ≤ 2
Plicní toxicita	Intersticiální plicní onemocnění (ILD) nebo pneumonitida	Trvale ukončete podávání trastuzumabu emtansinu

ALT = alaninaminotransferáza, AST = aspartátaminotransferáza, LVEF = ejekční frakce levé srdeční komory, LVSD = systolická dysfunkce levé srdeční komory

* Před zahájením léčby trastuzumabem emtansinem.

Opoždění nebo vynechání dávky

Pokud je vynechána plánovaná dávka, má být podána co nejdříve; bez čekání až do příštího plánovaného cyklu. Režim podávání má být upraven tak, aby byl zachován interval 3 týdny mezi dávkami. Další dávka má být podána dle doporučeného dávkování výše.

Periferní neuropatie

Pokud bude mít pacient projevy periferní neuropatie stupně 3 nebo 4, má být léčba trastuzumabem emtansinem dočasně přerušena do úpravy na stupeň ≤ 2. Při obnovení léčby může být zvážena redukce dávky dle schématu redukce dávek (viz tabulka 1).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávky. Údaje pro stanovení bezpečnosti a účinnosti přípravku Kadcyla u pacientů ve věku ≥ 75 let jsou vzhledem k omezeným datům pro tuto podskupinu nedostatečné. Nicméně u pacientů ≥ 65 let analýza podskupiny 345 pacientů ze studie MO28231 ukazuje tendenci vyššího výskytu nežádoucích účinků stupně 3, 4 a 5, závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků vedoucích k ukončení/přerušení léčby, ale s podobným výskytem nežádoucích účinků stupně 3 a výše klasifikovaných jako související s léčbou.

Analýzy populační farmakokinetiky ukazují, že věk nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku trastuzumabu emtansinu (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutné upravovat úvodní dávku (viz bod 5.2). Vzhledem k nedostatku údajů nelze stanovit případnou potřebu úpravy dávky u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, a proto pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin mají být pečlivě sledováni.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není třeba jakkoli upravovat úvodní dávku. Trastuzumab emtansin nebyl dosud studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Při léčbě pacientů s poruchou funkce jater je nutná opatrnost kvůli známé hepatotoxicitě pozorované u trastuzumabu emtansinu (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Kadcyly stanovena, protože použití přípravku Kadcyly v indikaci karcinomu prsu u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Kadcyly je určen k intravenóznímu podání. Trastuzumab emtansin musí být rekonstituován a ředěn zdravotnickým pracovníkem a podán jako intravenózní infuze. Nesmí být podán jako intravenózní injekce nebo bolus.

Návod k rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Z důvodu snadnější zpětné dohledatelnosti biologických léčivých přípravků mají být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány (nebo vyznačeny) v pacientově dokumentaci.

Aby se zabránilo chybám při podání léčivého přípravku, je nutné zkontrolovat označení na injekční lahvičce a ubezpečit se, že je připravován a podáván přípravek Kadcyly (trastuzumab emtansin) a nikoli jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab nebo trastuzumab deruxtekan).

Trombocytopenie

U pacientů léčených trastuzumabem emtansinem byla často hlášena trombocytopenie nebo pokles počtu trombocytů a byl to nejčastější nežádoucí účinek vedoucí k ukončení léčby, snížení dávky a přerušení léčby (viz bod 4.8). V klinických studiích byla incidence a závažnost trombocytopenie vyšší u asijských pacientů (viz bod 4.8).

Doporučuje se kontrolovat počet trombocytů před každou dávkou trastuzumabu emtansinu. Pacienti s trombocytopenií ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) nebo pacienti léčení antikoagulancii (např. warfarinem, heparinem, nízkomolekulárními hepariny) mají být během léčby trastuzumabem emtansinem pečlivě sledováni. Trastuzumab emtansin nebyl studován u pacientů s počtem trombocytů před zahájením léčby $\leq 100\,000/\text{mm}^3$. Při poklesu počtu trombocytů na stupeň 3 nebo vyšší ($< 50\,000/\text{mm}^3$) nepodávejte trastuzumab emtansin, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) (viz bod 4.2).

Hemoragie

Při léčbě trastuzumabem emtansinem byly hlášeny případy krvácivých příhod, včetně krvácení do centrálního nervového systému, respiračního a gastrointestinálního systému. Některé z těchto krvácivých příhod skončily fatálně. V některých zaznamenaných případech měli pacienti trombocytopenii nebo byli také léčení antikoagulační nebo antiagregační léčbou; v jiných případech nebyly známy žádné další rizikové faktory. Je třeba opatrnosti při použití těchto látek a zvážit další sledování, pokud je z lékařského hlediska nutné současné užívání.

Hepatotoxicita

V klinických studiích byla při léčbě trastuzumabem emtansinem pozorována hepatotoxicita především ve formě asymptomatického zvýšení hladin transamináz v séru (stupně 1 - 4) (viz bod 4.8). Zvýšení hladiny transamináz bylo zpravidla přechodné s maximem osmý den po podání a s následnou úpravou na stupeň 1 nebo méně před dalším cyklem. Byl pozorován také kumulativní účinek na transaminázy (poměr pacientů s odchylkami ALT/AST se stupněm 1 - 2 se zvyšuje s následujícími cykly).

U pacientů se zvýšenou hladinou transamináz došlo ke zlepšení na stupeň 1 nebo k normě ve většině případů do 30 dnů od poslední dávky trastuzumabu emtansinu (viz bod 4.8).

Při léčbě trastuzumabem emtansinem byly pozorovány případy závažných poruch jater a žlučových cest včetně nodulární regenerativní hyperplazie jater a polékového poškození jater, v některých případech končícího úmrtím. Pozorované případy mohly být ovlivněny komorbiditami a/nebo souběžně podávanými léčivými přípravky s hepatotoxickým potenciálem.

Před zahájením léčby a před podáním každé dávky má být zkontrolována funkce jater. Pacienti se zvýšenou hladinou ALT před zahájením léčby (např. při jaterních metastázách) mohou být predisponováni k poškození jater s vyšším rizikem jaterních příhod nebo vzestupem hodnot funkčních jaterních testů stupně 3 - 5. Snížení dávky nebo ukončení léčby při zvýšení hladiny transamináz nebo celkového bilirubinu je uvedeno v bodě 4.2.

U pacientů léčených trastuzumabem emtansinem byly při biopsii jater zaznamenány případy nodulární regenerativní hyperplazie (NRH). NRH je vzácné postižení jater charakterizované rozsáhlou benigní transformací jaterního parenchymu do malých regeneračních uzlů; NRH může vést k necirhotické portální hypertenzi. Diagnózu NRH lze potvrdit pouze histopatologicky. Na NRH je nutno pomýšlet u všech pacientů s klinickými známkami portální hypertenze a/nebo při obrazu připomínajícím cirhózu při vyšetření jater výpočetní tomografií (CT), ale s normální hladinou transamináz a bez dalších projevů cirhózy. Při diagnóze NRH je nutno léčbu trastuzumabem emtansinem trvale ukončit.

Trastuzumab emtansin nebyl studován u pacientů s hladinou transamináz v séru > 2,5násobek horní hranice normy nebo celkovým bilirubinem > 1,5násobek horní hranice normy před zahájením léčby. Léčba trastuzumabem emtansinem má být trvale ukončena u pacientů s hladinou transamináz v séru > 3násobek horní hranice normy a se současnou hladinou celkového bilirubinu > 2násobek horní hranice normy. Při léčbě pacientů s poruchou funkce jater je nutná opatrnost (viz body 4.2 a 5.2).

Neurotoxita

V klinických studiích s trastuzumabem emtansinem byla hlášena periferní neuropatie, zpravidla stupně 1 a především senzorká. Z klinických studií byli vyloučeni pacienti s mBC s periferní neuropatií stupně ≥ 3 a pacienti s eBC s periferní neuropatií stupně ≥ 2 před zahájením léčby. Léčba trastuzumabem emtansinem má být dočasně přerušena u pacientů s periferní neuropatií stupně 3 nebo 4, dokud příznaky nevymizí nebo nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 2 . U pacientů mají být průběžně klinicky sledovány známky/příznaky neurotoxicity.

Dysfunkce levé srdeční komory

Pacienti léčení trastuzumabem emtansinem mají zvýšené riziko vzniku dysfunkce levé srdeční komory. U pacientů léčených trastuzumabem emtansinem byl pozorován pokles ejekční frakce levé komory (LVEF) na < 40 %, a proto je možným rizikem symptomatické městnavé srdeční selhání (viz bod 4.8). Obecná rizika kardiální příhody a rizika identifikovaná v adjuvantních studiích karcinomu prsu při léčbě trastuzumabem zahrnují vyšší věk (> 50 let), nízkou vstupní hodnotu LVEF (< 55 %), nízkou hodnotu LVEF před podáním nebo po podání paklitaxelu v adjuvanci, předchozí nebo souběžné užívání antihypertenzních léčivých přípravků, předchozí léčbu antracykliny a vysoký index tělesné hmotnosti (BMI > 25 kg/m²).

Před zahájením léčby a také v pravidelných intervalech (např. každé tři měsíce) během léčby má být prováděno standardní kardiologické vyšetření (echokardiogram nebo radionuklidová ventrikulografie (MUGA)). Podle potřeby má být v případě výskytu dysfunkce levé srdeční komory dávkování

odloženo nebo léčba ukončena (viz bod 4.2).

V klinických studiích měli pacienti před zahájením léčby LVEF ≥ 50 %. Z klinických studií byli vyloučeni pacienti s anamnézou městnavého srdečního selhání, závažné arytmie vyžadující léčbu, anamnézou infarktu myokardu nebo nestabilní anginy pectoris v období 6 měsíců před randomizací nebo s klidovou dušností v současnosti jako důsledku pokročilého nádoru.

V observační studii (BO39807) byl u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu s výchozí hodnotou LVEF 40 – 49 % v reálném prostředí pozorován pokles LVEF o > 10 % a/nebo městnavé srdeční selhání. Rozhodnutí podat trastuzumab emtansin u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu s nízkými hodnotami LVEF má být učiněno pouze po pečlivém zhodnocení rizik a přínosů a u těchto pacientů mají být pečlivě sledovány srdeční funkce (viz bod 4.8).

Plicní toxicita

V klinických studiích s trastuzumabem emtansinem byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění včetně pneumonitidy, některé vedoucí k syndromu akutní dechové tísně nebo končící úmrtím (viz bod 4.8). Ke známkám a příznakům patří dušnost, kašel, únava a plicní infiltráty.

U pacientů s diagnostikovaným intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonitidou se doporučuje trvalé ukončení léčby trastuzumabem emtansinem s výjimkou radiační pneumonitidy v adjuvantní léčbě, kde má být léčba trastuzumabem emtansinem trvale ukončena pro stupeň ≥ 3 nebo stupeň 2 neodpovídající na standardní léčbu (viz bod 4.2).

Pacienti s klidovou dušností související s pokročilým nádorem, komorbiditami a souběžnou plicní radioterapií mohou mít vyšší riziko plicních příhod.

Reakce související s infuzí

Trastuzumab emtansin nebyl studován u pacientů, u kterých byla trvale ukončena léčba trastuzumabem kvůli reakcím souvisejícím s infuzí, a proto se u těchto pacientů léčba přípravkem Kadcyla nedoporučuje. Pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli reakcím souvisejícím s infuzí, a to zejména při první infuzi.

Byly hlášeny reakce související s infuzí (v důsledku uvolnění cytokinů) charakterizované jedním nebo více z následujících příznaků: zrudnutí, zimnice, pyrexie, dušnost, hypotenze, sípání, bronchospasmus a tachykardie. Tyto příznaky zpravidla nebyly závažné (viz bod 4.8). U většiny pacientů došlo k ustoupení těchto účinků během několika hodin až jednoho dne po ukončení infuze. Při závažné reakci související s infuzí má být léčba přerušena, dokud známky a příznaky neustoupí. Pokračování v léčbě má být zvažováno na základě klinického zhodnocení závažnosti reakce. V případě život ohrožující reakce související s infuzí musí být léčba trvale ukončena (viz bod 4.2).

Hypersenzitivní reakce

Trastuzumab emtansin nebyl studován u pacientů, u kterých byla trvale ukončena léčba trastuzumabem z důvodu hypersenzitivity, a proto se u těchto pacientů léčba trastuzumabem emtansinem nedoporučuje.

Pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli hypersenzitivním/alergickým reakcím, které mohou mít stejné klinické projevy jako reakce související s infuzí. U pacientů léčených v klinických studiích trastuzumabem emtansinem byly pozorovány závažné anafylaktické reakce. K okamžitému použití mají být k dispozici léky i pohotovostní vybavení k léčbě takových reakcí. V případě skutečné hypersenzitivní reakce (při které se závažnost reakce zvyšuje s následujícími infuzemi) musí být léčba trastuzumabem emtansinem trvale ukončena.

Reakce v místě injekce

Extravazace trastuzumabu emtansinu během intravenózní injekce může vést k lokální bolesti. Výjimečně se mohou vyskytnout případy závažných tkáňových lézí a epidermální nekrózy. Dojde-li k extravazaci, musí se infuze okamžitě ukončit a pacient se má pravidelně vyšetřovat, neboť k nekróze může dojít během dnů až týdnů po infuzi.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,1 mg polysorbátu 20 v jedné 100mg injekční lahvičce a 1,7 mg polysorbátu 20 v jedné 160mg injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí.

In vitro studie metabolismu v lidských jaterních mikrozomech ukazují, že DM1 - komponenta trastuzumabu emtansinu - je metabolizován hlavně enzymem CYP3A4 a v menší míře enzymem CYP3A5. Vzhledem k možnému zvýšení expozice DM1 a toxicity se trastuzumab emtansin nemá podávat souběžně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, klarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin, vorikonazol). Zvažte jiný léčivý přípravek s nulovou nebo minimální schopností inhibovat CYP3A4. Pokud je souběžné užití silných inhibitorů CYP3A4 nevyhnutelné, zvažte pokud možno odložení léčby trastuzumabem emtansinem do doby jejich vyloučení z oběhu (přibližně 3 eliminační poločasy inhibitoru). Pokud je podáván silný inhibitor CYP3A4 a léčbu trastuzumabem emtansinem nelze odložit, má být pacient pečlivě sledován kvůli možným nežádoucím účinkům.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku mají během léčby trastuzumabem emtansinem a po dobu 7 měsíců po podání poslední dávky trastuzumabu emtansinu používat účinnou antikoncepci. Pacienti nebo jejich partnerky mají také používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje o použití trastuzumabu emtansinu u těhotných žen. Trastuzumab - součást trastuzumabu emtansinu - může při podání těhotným ženám způsobit poškození nebo úmrtí plodu. Při postmarketingovém sledování byly u těhotných žen léčených trastuzumabem hlášeny případy oligohydramnionu, některé spojené s fatální hypoplazií plic. Studie s maytansinem - blízkce příbuzná chemická látka ze stejné skupiny maytansinoidů jako DM1 - u zvířat naznačují, že lze očekávat, že DM1 - cytotoxická komponenta trastuzumabu emtansinu inhibující mikrotubuly - bude mít teratogenní a potenciálně embryotoxický efekt (viz bod 5.3).

Podání trastuzumabu emtansinu těhotným ženám se nedoporučuje a ženy mají být informovány o možném poškození plodu, než otěhotní. Pokud žena otěhotní, musí ihned kontaktovat svého lékaře. Pokud je těhotná žena léčena trastuzumabem emtansinem, doporučuje se pečlivé sledování multidisciplinárním týmem.

Kojení

Není známo, zda se trastuzumab emtansin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že mnoho léčivých přípravků je vylučováno do lidského mateřského mléka, a vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojených dětí mají ženy ukončit kojení před zahájením léčby trastuzumabem emtansinem. Ženy mohou začít kojit 7 měsíců po ukončení léčby.

Fertilita

Nebyly provedeny studie reprodukční ani vývojové toxicity u trastuzumabu emtansinu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Trastuzumab emtansin má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vliv hlášených nežádoucích účinků, jako jsou únava, bolest hlavy, závratě nebo rozmazané vidění, na schopnost řídit a obsluhovat stroje není znám. Pacienti, u kterých se vyskytly reakce související s infuzí (návaly horka, třesavka, pyrexie, dyspnoe, hypotenze, sípot, bronchospasmus a tachykardie), raději nemají řídit nebo obsluhovat stroje, dokud se příznaky nezmímí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost trastuzumabu emtansinu byla hodnocena u 2 611 pacientů s karcinomem prsu v klinických studiích. V této populaci pacientů:

- nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky ($> 0,5$ % pacientů) byly krvácení, pyrexie, trombocytopenie, dušnost, bolest břicha, muskuloskeletální bolest a zvracení.
- nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 25 %) trastuzumabu emtansinu byly nauzea, únava, muskuloskeletální bolest, krvácení, bolest hlavy, zvýšení transamináz, trombocytopenie a periferní neuropatie. Většina hlášených nežádoucích účinků dosáhla stupně závažnosti 1 nebo 2.
- nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 (> 2 %) dle NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) byly trombocytopenie, zvýšení transamináz, anemie, neutropenie, únava a hypokalemie.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky u 2 611 pacientů léčených trastuzumabem emtansinem jsou uvedeny v tabulce 3. Níže uvedené nežádoucí účinky jsou řazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti podle databáze MedDRA. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností a třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti. Pro posouzení toxicity byly nežádoucí účinky hlášeny dle NCI-CTCAE.

Tabulka 3 Přehled nežádoucích účinků vyskytujících se u pacientů léčených trastuzumabem emtansinem v klinických studiích

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce močového traktu
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie, anemie
	Časté	Neutropenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersensitivita na lék
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypokalemie
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Periferní neuropatie, bolest hlavy
	Časté	Závratě, dysgeuzie, poruchy paměti
Poruchy oka	Časté	Suché oči, konjunktivitida, rozmazané vidění, zvýšené slzení
Srdeční poruchy	Časté	Dysfunkce levé srdeční komory
Cévní poruchy	Velmi časté	Krvácení
	Časté	Hypertenze

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Epistaxe, kašel, dyspnoe
	Méně časté	Pneumonitida (intersticiální plicní proces)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Stomatitida, průjem, zvracení, nauzea, zácpa, sucho v ústech, bolest břicha
	Časté	Dyspepsie, krvácení dásní
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšené aminotransferázy
	Časté	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení bilirubinu v krvi
	Méně časté	Hepatotoxicita, nodulární regenerační hyperplasie, portální hypertenze
	Vzácné	Selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka, pruritus, alopecie, poruchy nehtů, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest, artralgie, myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava, pyrexie, astenie
	Časté	Periferní otok, zimnice
	Méně časté	Extravazace v místě vpichu injekce
Poranění, otravy a procedurální postupy	Časté	Reakce na infuzi
	Méně časté	Radiační pneumonitida

Tabulka 3 uvádí společné údaje z celkového léčebného období ve studiích mBC (n = 1 871; medián počtu cyklů trastuzumabu emtansinu byl 10) a ve studii KATHERINE (n = 740; medián počtu cyklů byl 14).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Trombocytopenie

Trombocytopenie nebo pokles počtu trombocytů byly hlášeny u 24,9 % pacientů s mBC v klinických studiích s trastuzumabem emtansinem a byly nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby (2,6 %). Trombocytopenie byla hlášena u 28,6 % pacientů s eBC v klinických studiích s trastuzumabem emtansinem a byla nejčastějším hlášeným nežádoucím účinkem všech stupňů a stupně ≥ 3 a stejně tak nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby (4,2 %), přerušení léčby a snížení dávky. Většina pacientů měla příhodu stupně 1 nebo 2 ($\geq 50\,000/\text{mm}^3$) s nejnižší hodnotou do osmého dne a zpravidla se zlepšením na stupeň 0 nebo 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) před další plánovanou dávkou. V klinických studiích byla incidence a závažnost trombocytopenie vyšší u asijských pacientů. Bez ohledu na rasu byla incidence příhod stupně 3 nebo 4 ($< 50\,000/\text{mm}^3$) u pacientů s mBC léčených trastuzumabem emtansinem 8,7 % a u pacientů s eBC 5,7 %. Úprava dávky v případě trombocytopenie viz body 4.2 a 4.4.

Hemoragie

Krvácivé příhody byly hlášeny u 34,8 % pacientů s mBC v klinických studiích s trastuzumabem emtansinem a incidence závažných krvácivých příhod (stupeň ≥ 3) byla 2,2 %. Krvácivé příhody byly hlášeny u 29,2 % pacientů s eBC a incidence závažných krvácivých příhod (stupeň ≥ 3) byla 0,4 %, včetně jedné příhody stupně 5. V některých zaznamenaných případech měli pacienti trombocytopenii nebo byli léčeni rovněž antikoagulační nebo antiagregační léčbou; v jiných případech nebyly známy žádné další rizikové faktory. Byly zaznamenány krvácivé příhody končící fatálně u mBC i eBC.

Zvýšení transamináz (AST/ALT)

V klinických studiích bylo při léčbě trastuzumabem emtansinem pozorováno zvýšení hladiny transamináz v séru (stupeň 1-4) (viz bod 4.4). Zvýšení transamináz bylo zpravidla přechodné. Byl pozorován kumulativní vliv trastuzumabu emtansinu na transaminázy, které se po ukončení léčby normalizovaly. Zvýšení transamináz bylo v klinických studiích mBC hlášeno u 24,2 % pacientů. Zvýšení stupně 3 nebo 4 AST a ALT bylo hlášeno u 4,2 %, respektive u 2,7 % pacientů s mBC a projevilo se obvykle v časných cyklech léčby (1 až 6). Zvýšení transamináz bylo hlášeno u 32,6 % pacientů s eBC. Zvýšení transamináz stupně 3 a 4 bylo hlášeno u 1,6 % pacientů s eBC. Obecně nebyly jaterní příhody stupně ≥ 3 spojeny se špatnými klinickými výsledky. Hodnoty při následných kontrolách vykazovaly trend ke zlepšení na hodnoty umožňující pacientům setrvat ve studii a nadále dostávat léčbu ve stejné nebo snížené dávce. Nebyl pozorován vztah mezi expozicí trastuzumabu emtansinu (AUC), maximální koncentrací trastuzumabu emtansinu v séru ($C_{\max}$), celkovou expozicí trastuzumabu (AUC) nebo $C_{\max}$ DM1 a vzestupem transamináz. Úprava dávky v případě vzestupu transamináz viz body 4.2 a 4.4.

Dysfunkce levé srdeční komory

V klinických studiích s trastuzumabem emtansinem byla dysfunkce levé srdeční komory hlášena u 2,2 % pacientů s mBC. Většinu příhod tvořil asymptomatický pokles ejekční frakce levé komory (LVEF) stupně 1 nebo 2. Příhody stupně 3 nebo 4 byly hlášeny u 0,4 % pacientů s mBC. V observační studii (BO39807) došlo přibližně u 22 % pacientů (7 z 32) s metastazujícím karcinomem prsu zahajujících léčbu trastuzumabem emtansinem s výchozí hodnotou LVEF 40-49 % k poklesu LVEF o > 10 % a/nebo městnavému srdečnímu selhání; většina těchto pacientů měla jiné kardiiovaskulární rizikové faktory. Dysfunkce levé srdeční komory se vyskytla u 3,0 % pacientů s eBC, se stupněm 3 u 0,5 % pacientů a u žádného pacienta se nevyskytla příhoda vyššího stupně. Úpravy dávkování v případě poklesu LVEF viz tabulka 2 v bodě 4.2 a bod 4.4.

Periferní neuropatie

V klinických studiích s trastuzumabem emtansinem byla hlášena periferní neuropatie, převážně stupně 1 a převážně senzorická. Celková incidence periferní neuropatie byla u pacientů s mBC 29,0 % a 8,6 % pro stupeň ≥ 2 . Celková incidence u pacientů s eBC byla 32,0 % a 10,1 % pro stupeň ≥ 2 .

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí jsou charakterizovány jedním nebo více z následujících příznaků: zrudnutí, zimnice, horečka, dušnost, hypotenze, sípání, bronchospasmus a tachykardie. V klinických studiích s trastuzumabem emtansinem byly reakce související s infuzí hlášeny u 4,0 % pacientů s mBC, hlášeno bylo šest příhod stupně 3 a nebyla hlášena žádná příhoda stupně 4. Reakce související s infuzí byly hlášeny u 1,6 % pacientů s eBC, nebyly hlášeny žádné příhody stupně 3 nebo 4. Reakce související s infuzí odezněly během několika hodin až jednoho dne po ukončení infuze. V klinických studiích nebyla pozorována souvislost s dávkou. Úprava dávky v případě reakce související s infuzí viz body 4.2 a 4.4.

Hypersenzitivní reakce

V klinických studiích s trastuzumabem emtansinem byla hypersenzitivita hlášena u 2,6 % pacientů s mBC, byla hlášena jedna příhoda stupně 3 a jedna příhoda stupně 4. Hypersenzitivita byla hlášena u 2,7 % pacientů s eBC, se stupněm 3 u 0,4 % pacientů a u žádného pacienta se nevyskytla příhoda vyššího stupně. Většina hypersenzitivních reakcí zpravidla dosahovala lehkého až středně těžkého stupně závažnosti a po léčbě odezněla. Úprava dávky v případě hypersenzitivní reakce viz body 4.2 a 4.4.

Imunogenita

Stejně jako u všech léčebných bílkovin je možnost imunitní odpovědi na trastuzumab emtansin. V sedmi klinických studiích byla celkem u 1 243 pacientů v různých časových obdobích testována přítomnost protilátkové odpovědi na trastuzumab emtansin. Po podání léku byl test na protilátky proti trastuzumabu emtansinu pozitivní v jednom nebo více časových bodech u 5,1 % (64/1 243) pacientů. Ve studiích fáze I a fáze II byl test na protilátky proti trastuzumabu emtansinu pozitivní u 6,4 % (24/376) pacientů. Ve studii EMILIA (TDM4370g/BO21977) byl test na protilátky proti trastuzumabu

emtansinu pozitivní u 5,2 % (24/466) pacientů, z nichž 13 mělo zároveň pozitivní test na neutralizující protilátky. Ve studii KATHERINE (BO27938) byl test na protilátky proti trastuzumabu emtansinu pozitivní u 4,0 % (16/401) pacientů, z nichž 5 mělo zároveň pozitivní test na neutralizující protilátky. Vzhledem k nízkému výskytu protilátek proti léku není znám vliv těchto protilátek na farmakokinetiku, farmakodynamiku, bezpečnost a/nebo účinnost trastuzumabu emtansinu.

Extravazace

V klinických studiích s trastuzumabem emtansinem byly pozorovány reakce v důsledku extravazace. Tyto reakce byly zpravidla lehké nebo středně těžké a zahrnovaly erytém, citlivost, podráždění kůže, bolest nebo zduření v místě infuze. Tyto reakce byly pozorovány nejčastěji do 24 hodin po infuzi. Po uvedení přípravku na trh byly výjimečně pozorovány případy epidermálního poranění nebo nekrózy během dnů až týdnů po infuzi. V současné době není známa specifická léčba při extravazaci trastuzumabu emtansinu (viz bod 4.4).

Laboratorní odchylky

V tabulkách 4 a 5 jsou uvedeny laboratorní abnormality pozorované u pacientů léčených trastuzumabem emtansinem ve studii TDM4370g/BO21977/EMILIA a ve studii BO27938/KATHERINE.

Tabulka 4 Laboratorní odchylky zjištěné u pacientů léčených trastuzumabem emtansinem ve studii TDM4370g/BO21977/EMILIA

Parametr	Trastuzumab emtansin (n = 490)		
	Všechny stupně (%)	Stupeň 3 (%)	Stupeň 4 (%)
Jaterní			
Zvýšená hladina bilirubinu	21	< 1	0
Zvýšení AST	98	8	< 1
Zvýšení ALT	82	5	< 1
Hematologické			
Snížený počet trombocytů	85	14	3
Snížená hladina hemoglobinu	63	5	1
Snížený počet neutrofilů	41	4	< 1
Draslík			
Snížená hladina draslíku	35	3	<1

Tabulka 5 Laboratorní odchylky zjištěné u pacientů léčených trastuzumabem emtansinem ve studii BO27938/KATHERINE

Parametr	Trastuzumab emtansin (n = 740)		
	Všechny stupně (%)	Stupeň 3 (%)	Stupeň 4 (%)
Jaterní			
Zvýšená hladina bilirubinu	11	0	0
Zvýšení AST	79	< 1	0
Zvýšení ALT	55	< 1	0
Hematologické			
Snížený počet trombocytů	51	4	2
Snížená hladina hemoglobinu	31	1	0
Snížený počet neutrofilů	24	1	0
Draslík			
Snížená hladina draslíku	26	2	< 1

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Není známo žádné antidotum pro případ předávkování trastuzumabem emtansinem. V případě předávkování má být pacient pečlivě sledován kvůli známkám a příznakům nežádoucích účinků a má být zahájena příslušná symptomatická léčba. Byly hlášeny případy předávkování při léčbě trastuzumabem emtansinem, většina byla spojena s trombocytopenií a v jednom případě došlo k úmrtí. V tomto fatálním případě dostal pacient dávku 6 mg/kg trastuzumabu emtansinu a zemřel asi za 3 týdny po předávkování. Příčinný vztah k trastuzumabu emtansinu nebyl stanoven.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační léčiva, cytostatika, monoklonální protilátky a konjugované protilátky, inhibitory HER2, ATC kód: L01FD03.

Mechanismus účinku

Přípravek Kadcyla, trastuzumab emtansin, je konjugát protilátky cílené na HER2 a cytostatika. Obsahuje humanizovaný IgG1 anti-HER2 trastuzumab, kovalentně vázaný na mikrotubulární inhibitor DM1 (derivát maytansinu) stabilním thioéterovým vazebným můstkem MCC (4-[N-maleimidomethyl]cyklohexan-1-karboxylát). Emtansin je označení pro komplex MCC-DM1. Na každou molekulu trastuzumabu jsou navázány průměrně 3,5 molekuly DM1.

Vazba DM1 na trastuzumab zajišťuje selektivní účinek cytotoxické látky na nádorové buňky nadměrně exprimující HER2, čímž se zvyšuje intracelulární průnik DM1 přímo do nádorových buněk. Trastuzumab emtansin se po navázání na HER2 spolu s receptorem dostává do nitra buňky (internalizuje se) a následně dochází k jeho degradaci v lysozomech, při které se uvolňují cytotoxické katabolity obsahující DM1 (primárně lysin-MCC-DM1).

Trastuzumab emtansin spojuje mechanismus účinku jak trastuzumabu, tak DM1:

- Trastuzumab emtansin se podobně jako trastuzumab váže na doménu IV mimobuněčné části receptoru HER2 a rovněž na receptory Fcγ a složku komplementu C1q. Kromě toho trastuzumab emtansin u lidských buněk karcinomu prsu, které nadměrně exprimují HER2, podobně jako trastuzumab, inhibuje odštěpení extracelulární domény HER2, inhibuje signalizaci cestou fosfatidylinositol 3-kinázy (PI3-K) a podporuje buněčnou cytotoxicitu závislou na protilátkách.
- DM1, cytotoxická komponenta trastuzumabu emtansinu, se váže na tubulin. Inhibicí polymerizace tubulinu způsobují jak DM1, tak trastuzumab emtansin zastavení buněčného cyklu ve fázi G2/M, což v konečném důsledku vede k apoptotické smrti buňky. Výsledky *in vitro* hodnocení cytotoxicity ukazují, že DM1 je 20-200krát účinnější než taxany a vinca alkaloidy.
- Vazebný můstek MCC je konstruován tak, aby bylo minimalizováno uvolňování DM1 v systémovém oběhu a zvýšena cílená dodávka DM1, což je prokázáno detekcí velice nízkých hladin volného DM1 v plazmě.

Klinická účinnost

Časný karcinom prsu

BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) bylo randomizované, multicentrické, otevřené klinické hodnocení 1 486 pacientů s časným HER2-pozitivním karcinomem prsu s reziduálním invazivním nádorem (pacienti, u kterých nebylo dosaženo patologické úplné odpovědi (pCR)) v prsu a/nebo axilárních mizních uzlinách po ukončení předoperační systémové léčby včetně chemoterapie a léků cílených proti HER2. Pacienti mohli dostávat více než jeden lék cílený proti HER2. Souběžně se studijní léčbou pacienti absolvovali radioterapii a/nebo hormonální terapii podle místních doporučení. Byly vyžadovány vzorky karcinomu prsu k centrálnímu potvrzení HER2-overexprese, která byla definována jako skóre 3+ při imunohistochemickém (IHC) stanovení nebo jako amplifikace genu dle *in situ* hybridizace (ISH) $\geq 2,0$. Pacienti byli randomizováni (1 : 1) do skupiny s trastuzumabem nebo s trastuzumabem emtansinem. Randomizace byla stratifikována podle vstupního klinického stádia (operovatelné vs. neoperovatelné), stavu hormonálních receptorů, předoperační léčby cílené proti HER2 (trastuzumab, trastuzumab plus další lék(y) proti HER2) a patologického stavu uzlin hodnoceného po předoperační léčbě.

Trastuzumab emtansin byl podáván intravenózně v dávce 3,6 mg/kg v den 1 21denního cyklu. Trastuzumab byl podáván intravenózně v dávce 6 mg/kg v den 1 21denního cyklu. Pacienti byli léčeni trastuzumabem emtansinem nebo trastuzumabem celkem po dobu 14 cyklů nebo do recurence onemocnění, zrušení souhlasu s účastí nebo nepřijatelné toxicity podle toho, co nastalo dříve. Pacienti, kteří ukončili léčbu trastuzumabem emtansinem, mohli dokončit období plánované studijní léčby až 14 cyklů léčby cílené proti HER2 trastuzumabem, uznal-li to zkoušející lékař za vhodné vzhledem k toxicitě.

Primární cílový parametr účinnosti ve studii byla doba do invazivního onemocnění (IDFS). IDFS byla definována jako doba od randomizace do prvního výskytu jedné z následujících příhod: recurence ipsilaterálního invazivního karcinomu prsu, recurence ipsilaterálního lokoregionálního invazivního karcinomu prsu, vzdálená recurence, kontralaterální invazivní karcinom prsu nebo smrt z jakékoliv příčiny. Dodatečnými cílovými parametry byly IDFS včetně druhého primárního nádoru jiného než karcinom prsu, doba do onemocnění (disease-free survival, DFS), celkové přežití (OS) a doba do vzdálené recurence (distant recurrence-free interval, DRFI).

Demografické charakteristiky pacientů a vstupní charakteristiky nádorů byly mezi léčebnými skupinami vyvážené. Medián věku byl přibližně 49 let (rozpětí 23 - 80 let), 72,8 % byli běloši, 8,7 % byli Asiaté a 2,7 % byli černoši nebo Afroameričané. Až na 5 pacientů byli všichni ženy; 3 muži byli zahrnuti v ramenu s trastuzumabem a 2 v ramenu s trastuzumabem emtansinem. 22,5 % pacientů bylo zařazeno v Severní Americe, 54,2 % v Evropě a 23,3 % ve zbytku světa. Prognostické nádorové charakteristiky

včetně stavu hormonálních receptorů (72,3 % pozitivní, 27,7 % negativní), vstupního klinického stadia (25,3 % neoperovatelné, 74,8 % operovatelné) a patologického stavu uzlin po předoperační léčbě (46,4 % pozitivní, 53,6 % negativní nebo nehodnocený) byly ve studijních ramenech podobné.

Většina pacientů (76,9 %) absolvovala režim neoadjuvantní chemoterapie na bázi antracyklinu. 19,5 % pacientů dostávalo v rámci neoadjuvantní léčby spolu s trastuzumabem druhý lék proti HER2; 93,8 % těchto pacientů dostávalo pertuzumab. Všichni pacienti dostávali taxany jako součást neoadjuvantní chemoterapie.

V době primární analýzy bylo zjištěno statisticky významné zlepšení IDFS u pacientů, kteří dostávali trastuzumab emtansin ve srovnání s trastuzumabem, viz tabulka 6.

Byla provedena závěrečná deskriptivní analýza IDFS, kdy bylo pozorováno 385 příhod IDFS, a ukázala výsledky, které jsou v souladu s primární analýzou (HR = 0,54; 95% CI: 0,44 - 0,66), viz obrázek 1. Sekundární interim analýza OS byla provedena po mediánu sledování 101 měsíců a ukázala statisticky významné zlepšení OS u pacientů, kteří dostávali trastuzumab emtansin ve srovnání s trastuzumabem (nestratifikovaný HR = 0,66; 95% CI: 0,51 - 0,87; $p = 0,0027$). Viz tabulka 6 a obrázek 2.

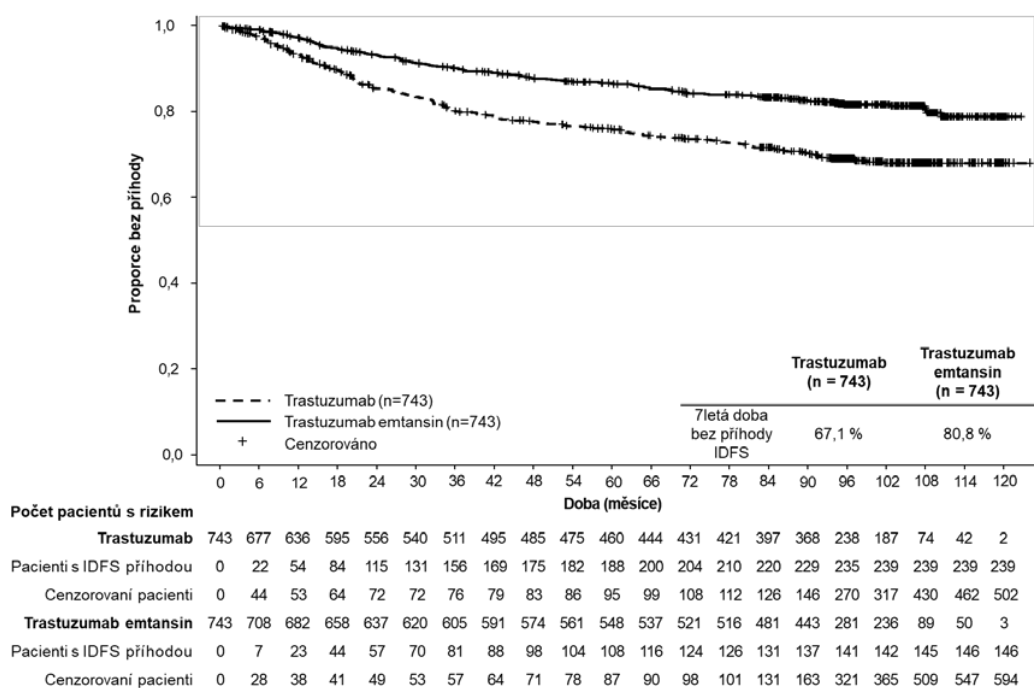
Tabulka 6 Souhrn údajů o účinnosti ve studii BO27938 (KATHERINE)

	Trastuzumab n = 743	Trastuzumab emtansin n = 743
Primární cílový parametr		
Doba do invazivního onemocnění (IDFS) ^{1,3}		
Počet (%) pacientů s příhodou	165 (22,2 %)	91 (12,2 %)
HR [95% CI]	0,50 [0,39; 0,64]	
Hodnota p (log-rank test, nestratifikovaný)	< 0,0001	
3 roky bez příhody ² , % [95% CI]	77,02 [73,78; 80,26]	88,27 [85,81; 90,72]
Sekundární cílové parametry³		
Celkové přežití (OS) ⁴		
Počet (%) pacientů s příhodou	126 (17,0 %)	89 (12,0 %)
HR [95% CI]	0,66 [0,51; 0,87]	
Hodnota p (log-rank test, nestratifikovaný)	0,0027	
7leté přežití ² , % [95% CI]	84,4 [81,58; 87,16]	89,1 [86,71; 91,42]
IDFS včetně druhého primárního nádoru jiného než karcinom prsu^{1,5}		
Počet (%) pacientů s příhodou	167 (22,5 %)	95 (12,8 %)
HR [95% CI]	0,51 [0,40; 0,66]	
Hodnota p (log-rank test, nestratifikovaný)	< 0,0001	
3 roky bez příhody ² , % [95% CI]	76,9 [73,65; 80,14]	87,7 [85,18; 90,18]
Doba do onemocnění (DFS)^{1,5}		
Počet (%) pacientů s příhodou	167 (22,5 %)	98 (13,2 %)
HR [95% CI]	0,53 [0,41; 0,68]	
Hodnota p (log-rank test, nestratifikovaný)	< 0,0001	
3 roky bez příhody ² , % [95% CI]	76,9 [73,65; 80,14]	87,41 [84,88; 89,93]
Doba do vzdálené rekurence (DRFI)^{1,5}		
Počet (%) pacientů s příhodou	121 (16,3 %)	78 (10,5 %)
HR [95% CI]	0,60 [0,45; 0,79]	
Hodnota p (log-rank test, nestratifikovaný)	0,0003	
3 roky bez příhody ² , % [95% CI]	83,0 [80,10; 85,92]	89,7 [87,37; 92,01]

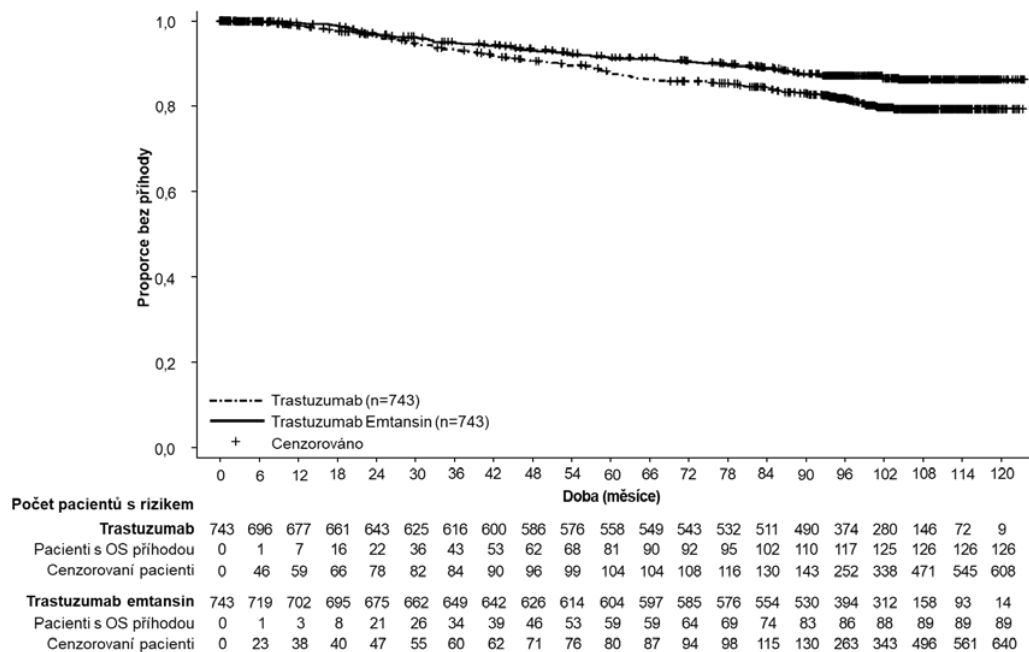
Seznam zkratk (tabulka 6): HR - poměr rizik; CI - interval spolehlivosti

1. Údaje z primární analýzy.
2. Počty pacientů bez příhod během 3 let a pacientů, kteří přežili 7 let, jsou odvozeny z Kaplanových-Meierových odhadů.
3. Pro IDFS a OS bylo použito hierarchické testování.
4. Údaje ze sekundární interim OS analýzy.
5. Tyto sekundární cílové parametry nebyly upraveny pro multiplicitu.

Obrázek 1 Kaplanova-Meierova křivka doby do invazivního onemocnění (IDFS) ve studii KATHERINE (aktualizovaná analýza)



Obrázek 2 Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití (OS) ve studii KATHERINE (aktualizovaná analýza)



Ve studii KATHERINE byl pozorován konzistentní léčebný přínos trastuzumabu emtansinu z hlediska IDFS ve všech předem specifikovaných hodnocených podskupinách, podporující celkový výsledek.

Metastazující karcinom prsu

TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

Randomizovaná multicentrická mezinárodní otevřená klinická studie fáze III byla provedena u pacientů s HER2-pozitivním neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli dříve léčeni režimem obsahujícím taxan a trastuzumab, včetně pacientů dříve léčených trastuzumabem a taxanem v adjuvantním podání, a u kterých došlo k relapsu během adjuvantní léčby nebo do šesti měsíců od ukončení adjuvantní léčby. K zařazení byli vhodní pouze pacienti se stavem tělesné výkonnosti (performance status) 0 nebo 1 dle hodnocení Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Před zařazením byly vyžadovány vzorky karcinomu prsu k centrálnímu potvrzení HER2-pozitivity, která byla definována jako skóre 3+ při imunohistochemickém (IHC) stanovení nebo amplifikace genu dle in situ hybridizace (ISH). Vstupní charakteristiky pacientů a nádorů byly mezi léčebnými skupinami dobře vyváženy. Pacienty s léčenými mozkovými metastázami bylo možno zařadit, pokud u nich nebyla nutná léčba příznaků. Střední věk pacientů randomizovaných k léčbě trastuzumabem emtansinem byl 53 let, většina byly ženy (99,8 %), většinou bělošky (72 %) a v 57 % se jednalo o onemocnění s pozitivitou estrogenových a/nebo progesteronových receptorů. Studie porovnávala účinnost a bezpečnost trastuzumabu emtansinu s účinností a bezpečností lapatinibu plus kapecitabinu. Celkem 991 pacientů bylo randomizováno k léčbě buď trastuzumabem emtansinem, nebo lapatinibem plus kapecitabinem následovně:

- Rameno s trastuzumabem emtansinem: trastuzumab emtansin 3,6 mg/kg intravenózně po dobu 30-90 minut v den 1 cyklu trvajícího 21 dní.
- Kontrolní rameno (lapatinib + kapecitabin): lapatinib 1250 mg/den perorálně jednou denně v cyklu trvající 21 dní plus kapecitabin 1000 mg/m² perorálně dvakrát denně ve dny 1-14 cyklu trvajícího 21 dní.

Společnými primárními cíli pro hodnocení účinnosti byly přežití bez progresu (PFS) dle hodnocení nezávislou komisí a celkové přežití (OS) (viz tabulka 7 a obrázky 3 a 4).

V klinické studii byla dále hodnocena doba do zhoršení příznaků definovaná jako pokles skóre odvozeného z podškály „outcome index-breast“ (TOI-B) dotazníku kvality života FACT-B o 5 bodů. Změna o 5 bodů v TOI-B je považována za klinicky významnou. Přípravek Kadcyly vedl k pozdějšímu zhoršení příznaků udávaných pacienty na 7,1 měsíce ve srovnání s 4,6 měsíce v kontrolním rameni (poměr rizik 0,796 [0,667; 0,951]; p-hodnota 0,0121). Údaje jsou z otevřené studie a nelze z nich vyvodit žádné pevné závěry.

Tabulka 7 Souhrn údajů o účinnosti ve studii TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + kapecitabin n = 496	Trastuzumab emtansin n = 495
Primární cílové parametry		
Přežití bez progresse (PFS) dle hodnocení nezávislou komisí (IRC)		
Počet (%) pacientů s příhodou	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
Střední doba přežití bez progresse (měsíce)	6,4	9,6
Poměr rizik (stratifikovaný*)	0,650	
95% interval spolehlivosti pro poměr rizik	(0,549; 0,771)	
p-hodnota (Log-rank test - stratifikovaný*)	< 0,0001	
Celkové přežití (OS)		
Počet (%) zemřelých	182 (36,7 %)	149 (30,1 %)
Střední doba přežití (měsíce)	25,1	30,9
Poměr rizik (stratifikovaný*)	0,682	
95% interval spolehlivosti pro poměr rizik	(0,548; 0,849)	
p-hodnota (Log-rank test*)	0,0006	
Klíčové sekundární cílové parametry		
Přežití bez progresse (PFS) dle hodnocení řešiteli		
Počet (%) pacientů s příhodou	335 (67,5 %)	287 (58,0 %)
Střední doba přežití bez progresse (měsíce)	5,8	9,4
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	0,658 (0,560; 0,774)	
p-hodnota (Log-rank test*)	<0,0001	
Četnost objektivních odpovědí (ORR)		
Pacienti s měřitelným onemocněním	389	397
Počet pacientů s objektivní odpovědí (%)	120 (30,8 %)	173 (43,6 %)
Rozdíl (95% interval spolehlivosti)	12,7% (6,0; 19,4)	
p-hodnota (Mantel-Haenszel chí- kvadrát test*)	0,0002	
Trvání objektivní odpovědi (měsíce)		
Počet pacientů s objektivní odpovědí	120	173
Medián (95% interval spolehlivosti)	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

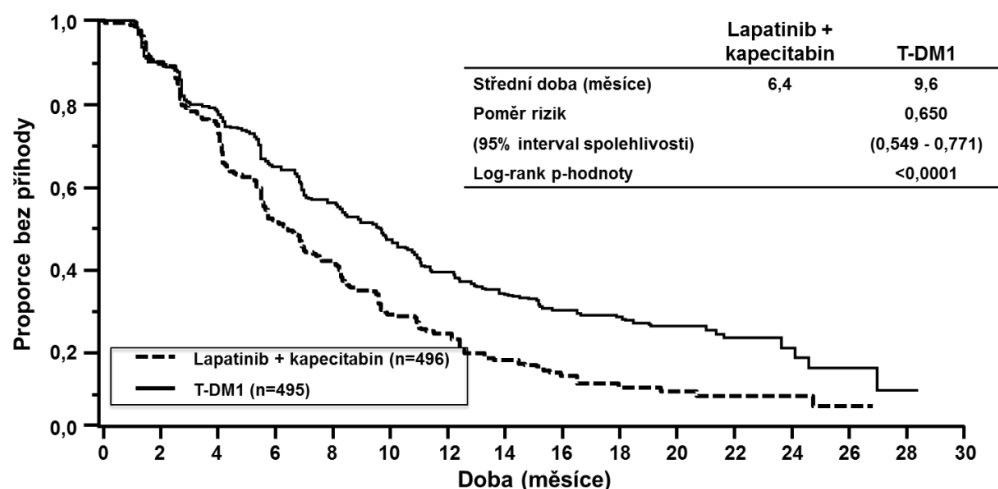
OS: celkové přežití; PFS: přežití bez progresse; ORR: četnost objektivní odpovědi; OR: objektivní odpověď; IRC: hodnocení nezávislou komisí; HR: poměr rizik; CI: interval spolehlivosti

*Stratifikace dle: oblast světa (USA, Západní Evropa, jiná), počet předchozích režimů chemoterapie v léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího onemocnění (0-1 vs. > 1) a viscerální vs nonviscerální postižení.

**Průběžná analýza celkového přežití byla provedena po zaznamenání 331 příhod. Protože při této analýze byla překročena stanovená hranice účinnosti, je tato analýza považována za definitivní.

Prospěch z léčby byl pozorován v podskupině pacientů, u nichž došlo k relapsu nemoci do 6 měsíců od ukončení adjuvantní léčby a kteří předtím neměli žádnou systémovou protinádorovou léčbu pro metastazující onemocnění (n = 118). Poměr rizik pro přežití bez progresu byl 0,51 (95% interval spolehlivosti 0,30; 0,85) a poměr rizik pro celkové přežití 0,61 (95% interval spolehlivosti 0,32; 1,16). Střední doba přežití bez progresu byla ve skupině léčené trastuzumabem emtansinem 10,8 měsíce oproti 5,7 měsíce ve skupině léčené lapatinibem + kapecitabinem a střední celkové přežití nebylo ve skupině léčené trastuzumabem emtansinem dosaženo oproti 27,9 měsíce ve skupině léčené lapatinibem + kabecitabinem.

Obrázek 3 Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresu dle hodnocení nezávislou komisí



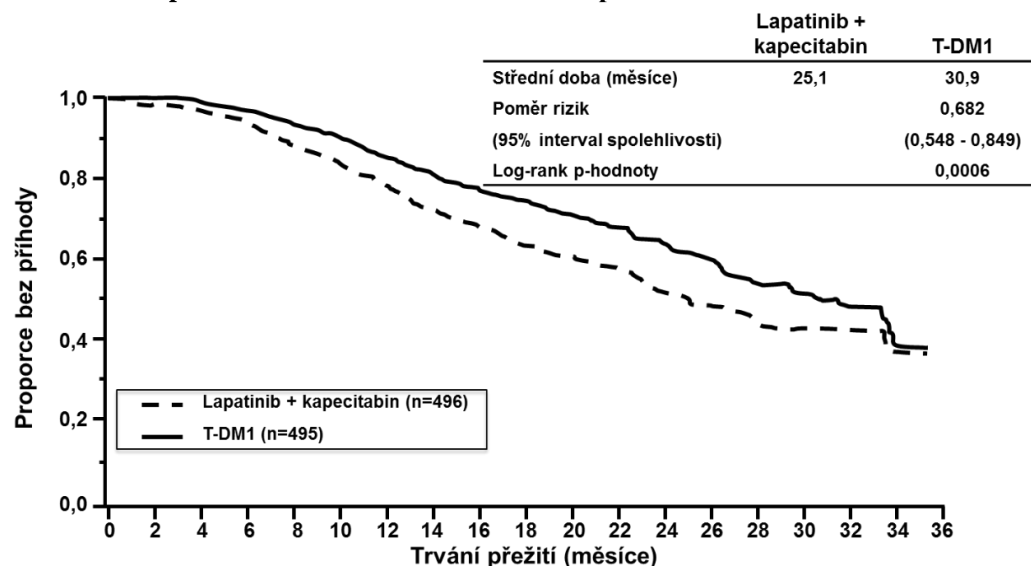
Počet v riziku

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

T-DM1: trastuzumab emtansin; Lap: lapatinib; kap: kapecitabin;

Poměr rizik je stanoven dle stratifikovaného Coxova modelu, hodnota p dle stratifikovaného log-rank testu

Obrázek 4 Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití



Počet v riziku

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

T-DM1: trastuzumab emtansin; Lap: lapatinib; kap: kapecitabin;

Poměr rizik je stanoven dle stratifikovaného Coxova modelu, hodnota p dle stratifikovaného log-rank testu

Ve studii TDM4370g/BO21977 byl pozorován konzistentní prospěch při léčbě trastuzumabem emtansinem ve většině předem definovaných podskupin, což podporuje robustnost celkových výsledků. V podskupině pacientů s negativitou hormonálních receptorů (n = 426) byl poměr rizik pro přežití bez progresu 0,56 (95% interval spolehlivosti 0,44; 0,72) a poměr rizik pro celkové přežití 0,75 (95% interval spolehlivosti 0,54; 1,03). V podskupině pacientů s pozitivitou hormonálních receptorů (n = 545) byl poměr rizik pro přežití bez progresu 0,72 (95% interval spolehlivosti 0,58; 0,91) a poměr rizik pro celkové přežití 0,62 (95% interval spolehlivosti 0,46; 0,85).

V podskupině pacientů s neměřitelným onemocněním (n = 205) byl dle hodnocení nezávislou komisí poměr rizik pro přežití bez progresu 0,91 (95% interval spolehlivosti 0,59; 1,42) a poměr rizik pro celkové přežití 0,96 (95% interval spolehlivosti 0,54; 1,68). U pacientů ve věku ≥ 65 let (n=138 celkem v obou ramenech) byl poměr rizik pro přežití bez progresu 1,06 (95% interval spolehlivosti 0,68; 1,66) a poměr rizik pro celkové přežití 1,05 (95% interval spolehlivosti 0,58; 1,91). U pacientů ve věku 65 až 74 let (n = 113) byl dle hodnocení nezávislou komisí poměr rizik pro přežití bez progresu 0,88 (95% interval spolehlivosti 0,53; 1,45) a poměr rizik pro celkové přežití 0,74 (95% interval spolehlivosti 0,37; 1,47). U pacientů ve věku 75 let a více byl dle hodnocení nezávislou komisí poměr rizik pro přežití bez progresu 3,51 (95% interval spolehlivosti 1,22; 10,13) a poměr rizik pro celkové přežití 3,45 (95% interval spolehlivosti 0,94; 12,65). V podskupině pacientů ve věku 75 let a více nebyl prokázán prospěch pro přežití bez progresu ani pro celkové přežití, tato podskupina však byla příliš malá (n = 25), aby bylo možno učinit definitivní závěry.

V deskriptivní analýze sledování celkového přežití byl poměr rizik 0,75 (95% interval spolehlivosti CI 0,64; 0,88). Medián trvání celkového přežití byl 29,9 měsíce ve skupině s trastuzumabem emtansinem, v porovnání s 25,9 měsíce ve skupině, kde byl podáván lapanitib plus kapecitabin. V době deskriptivní analýzy sledování celkového přežití přešlo celkem 27,4 % pacientů ze skupiny lapanitib plus kapecitabin, do skupiny s trastuzumabem emtansinem. V analýze senzitivity, s cenzorovanými pacienty při přechodu ze skupiny lapanitib plus kapecitabin do skupiny s trastuzumabem emtansinem, byl poměr rizik 0,69 (95% interval spolehlivosti CI 0,59; 0,82). Výsledky této deskriptivní analýzy sledování jsou v souladu s výsledky konfirmační analýzy celkového přežití.

TDM4450g

Randomizovaná otevřená multicentrická studie fáze II hodnotila účinnost trastuzumabu emtansinu proti kombinaci trastuzumab plus docetaxel u pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu, kteří neměli předchozí chemoterapii pro metastazující onemocnění. Pacienti byli randomizováni k léčbě trastuzumabem emtansinem 3,6 mg/kg intravenózně každé 3 týdny (n = 67) nebo trastuzumabem v úvodní dávce 8 mg/kg intravenózně a následně 6 mg/kg intravenózně každé 3 týdny plus docetaxelem 75 až 100 mg/m² intravenózně každé 3 týdny (n = 70).

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu dle hodnocení řešiteli. Střední doba přežití bez progresu byla 9,2 měsíce v rameni s trastuzumabem a docetaxelem a 14,2 měsíce v rameni s trastuzumabem emtansinem (poměr rizik 0,59; p = 0,035) při střední době sledování přibližně 14 měsíců v obou ramenech. Četnost objektivních odpovědí byla 58,0 % v rameni s trastuzumabem a docetaxelem a 64,2 % v rameni s trastuzumabem emtansinem. Střední doby trvání odpovědi v rameni s trastuzumabem emtansinem nebylo dosaženo a v kontrolním rameni byla 9,5 měsíce.

TDM4374g

Jednoramenná otevřená studie fáze II hodnotila účinnost trastuzumabu emtansinu u pacientů s HER2-pozitivním nevléčitelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu. Všichni pacienti byli dříve léčeni léky cílenými na HER2 (trastuzumab a lapatinib) a chemoterapií (antracyklyny, taxany a kapecitabinem) v neoadjuvantním nebo adjuvantním podání a při léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího onemocnění. Střední počet protinádorových léků, kterými byli pacienti léčeni, byl 8,5 (rozptyl 5-19) a při léčbě metastazujícího onemocnění 7,0 (3-17) při započtení všech léků užitých k léčbě karcinomu prsu.

Pacienti (n = 110) dostávali 3,6 mg/kg trastuzumabu emtansinu intravenózně každé 3 týdny do

progrese nemoci nebo nepřijatelné toxicity.

Klíčovou analýzou účinnosti bylo nezávislé radiologické stanovení četnosti objektivní odpovědi a trvání objektivní odpovědi. Četnost objektivní odpovědi byla 32,7 % (95% interval spolehlivosti 24,1; 42,1), $n = 36$ pacientů s odpovědí dle hodnocení nezávislou komisí i dle hodnocení řešitelů. Střední doby trvání odpovědi dle hodnocení nezávislou komisí nebylo dosaženo (95% interval spolehlivosti 4,6 měsíce – nelze stanovit).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění z povinnosti předložit výsledky studií s trastuzumabem emtansinem u všech podskupin pediatrické populace v indikaci karcinom prsu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Populační farmakokinetická analýza nenaznačovala žádný rozdíl v expozici trastuzumabu emtansinu na základě stavu onemocnění (adjuvantní vs. metastazující).

Absorpce

Trastuzumab emtansin je podáván intravenózně. Nebyly prováděny studie s jiným způsobem podání.

Distribuce

Pacienti ve studii TDM4370g/BO21977 a ve studii BO29738, kteří dostávali trastuzumab emtansin intravenózně v dávce 3,6 mg/kg každé 3 týdny, měli průměrnou maximální koncentraci (C_{max}) trastuzumabu emtansinu v cyklu 1 83,4 ($\pm$ 16,5) μ g/ml, resp. 72,6 ($\pm$ 24,3) μ g/ml. Podle populační analýzy farmakokinetiky je po intravenózním podání centrální distribuční objem trastuzumabu emtansinu 3,13 l, což přibližně odpovídá objemu plazmy.

Biotransformace (trastuzumab emtansin a DM1)

Očekává se, že trastuzumab emtansin projde dekonjugací a proteolytickým katabolickým procesem v buněčných lysozomech.

In vitro studie metabolismu v lidských jaterních mikrozomech ukazují, že DM1 – komponenta trastuzumabu emtansinu s malou molekulou – je metabolizován hlavně enzymem CYP3A4 a v menší míře enzymem CYP3A5. DM1 neinhiboval *in vitro* hlavní enzymy CYP450. V lidské plazmě byly detekovány nízké hladiny katabolitů trastuzumabu emtansinu MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 a DM1. *In vitro* byl DM1 substrátem P-glykoproteinu.

Eliminace

Podle populační analýzy farmakokinetiky po intravenózním podání trastuzumabu emtansinu pacientům s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu byla clearance trastuzumabu emtansinu 0,68 l/den a eliminační poločas ($t_{1/2}$) přibližně 4 dny. Nebyla pozorována akumulace trastuzumabu emtansinu po opakovaném podávání v intravenózní infuzi každé 3 týdny.

V populační analýze farmakokinetiky byly tělesná hmotnost, albumin, součet nejdelších průměrů cílových lézí dle Kritérií pro hodnocení odpovědi solidních nádorů (RECIST), odštěpená extracelulární doména HER2, vstupní koncentrace trastuzumabu a aspartátaminotransferáza (AST) identifikovány jako statisticky významné kovariáty farmakokinetických parametrů pro trastuzumab emtansin. Míra vlivu těchto kovariátů na expozici trastuzumabu emtansinu nicméně naznačuje, že tyto kovariáty pravděpodobně nebudou mít klinicky významný vliv na expozici trastuzumabu emtansinu. Kromě toho explorativní analýzy ukázaly, že vliv kovariátů (např. funkce ledvin, rasy a věku) na farmakokinetiku celkového trastuzumabu a DM1 byl omezený a nebyl klinicky významný. V neklinických studiích jsou katabolity trastuzumabu emtansinu včetně DM1, Lys-MCC-DM1 a MCC-DM1 vylučovány zejména žlučí s minimálním vylučováním močí.

Linearita/nelinearita

Při intravenózním podání trastuzumabu emtansinu každé 3 týdny byla zjištěna lineární farmakokinetika při dávkách v rozmezí 2,4 až 4,8 mg/kg; u pacientů, kterým bylo podáno 1,2 mg/kg nebo méně, byla zaznamenána rychlejší clearance.

Starší pacienti

Populační analýza farmakokinetiky ukázala, že věk neovlivnil farmakokinetiku trastuzumabu emtansinu. Nebyly pozorovány významné rozdíly farmakokinetiky trastuzumabu emtansinu u pacientů ve věku < 65 let (n = 577), u pacientů ve věku 65-75 let (n = 78) a u pacientů ve věku > 75 let (n = 16).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly prováděny formální studie farmakokinetiky. Populační analýza farmakokinetiky ukázala, že clearance kreatininu neovlivňuje farmakokinetiku trastuzumabu emtansinu. Farmakokinetika trastuzumabu emtansinu u pacientů s lehkou (clearance kreatininu 60 až 89 ml/min, n = 254) nebo středně těžkou (clearance kreatininu 30 až 59 ml/min, n = 53) poruchou funkce ledvin byla podobná jako u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu $\geq$ 90 ml/min, n = 361). Vzhledem k minimu farmakokinetických údajů u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min, n = 1) nelze stanovit žádná doporučení pro úpravu dávky.

Porucha funkce jater

Játra jsou primárním orgánem pro eliminaci katabolitů obsahujících DM1 a DM2. Farmakokinetika trastuzumabu emtansinu a katabolitů obsahujících DM1 byla vyhodnocena po podání 3,6 mg/kg trastuzumabu emtansinu pacientům s metastazujícím HER2+ karcinomem prsu s normální funkcí jater (n=10), s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Puga; n=10) a se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Puga; n=8).

- Plazmatické koncentrace DM1 a katabolitů obsahujících DM1 (LYs-MCC-DM1 a MCC-DM1) byly nízké a srovnatelné mezi pacienty s poruchou funkce jater a bez poruchy funkce jater.
- Systémové expozice (AUC) trastuzumabu emtansinu v cyklu 1 byly u pacientů s lehkou poruchou funkce jater přibližně o 38 % a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater přibližně o 67 % nižší než u pacientů s normální funkcí jater. Expozice trastuzumabu emtansinu (AUC) v cyklu 3 po opakovaném dávkování u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater byla v rozmezí pozorovaných u pacientů s normální funkcí jater.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Puga) nebyla provedena žádná formální farmakokinetická studie a nebyly zaznamenány žádné populační farmakokinetické údaje.

Další zvláštní populace

Populační farmakokinetická analýza neukázala, že by rasa ovlivňovala farmakokinetiku trastuzumabu emtansinu. Protože většina pacientů v klinických studiích s přípravkem Kadcyla byly ženy, nebyl vliv pohlaví na farmakokinetiku trastuzumabu emtansinu formálně hodnocen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

Potkani a opice dobře snášeli podávání trastuzumabu emtansinu v dávkách až 20, respektive 10 mg/kg, což u obou druhů odpovídá 2040 $\mu\text{g DM1/m}^2$, tedy dávce přibližně srovnatelné s klinickou dávkou trastuzumabu emtansinu u pacientů. Ve studiích toxicity provedených dle správné laboratorní praxe (GLP) byla u obou zvířecích modelů zjištěna částečně nebo plně reverzibilní toxicita závislá na dávce s výjimkou ireverzibilní toxicity v periferních axonech (pozorována jen u opic při dávce $\geq$ 10 mg/kg) a toxicity v reprodukčních orgánech (pozorována jen u potkanů při dávce 60 mg/kg). Nejdůležitější bylo toxické poškození jater (zvýšení hladiny jaterních enzymů) při dávkách $\geq$ 20 mg/kg u potkanů a $\geq$ 10 mg/kg u opic, kostní dřeň (snížení počtu trombocytů a leukocytů)/hematologické při dávkách $\geq$ 20

mg/kg u potkanů a ≥ 10 mg/kg u opic a lymfatických orgánů při dávkách ≥ 20 mg/kg u potkanů a ≥ 3 mg/kg u opic.

Mutagenita

In vivo v mikrojádřerkovém testu na kostní dřeni potkanů DM1 indukoval aneuploidii nebo byl klastogenní při expozicích srovnatelných s průměrnými maximálními hladinami DM1 při podání trastuzumabu emtansinu člověku. V *in vitro* (Amesově) testu zpětné mutace u bakterií nebyl DM1 mutagenní.

Poškození fertility a teratogenita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech hodnotící účinky trastuzumabu emtansinu na fertilitu. Dle výsledků obecných studií toxicity u zvířat však lze očekávat negativní účinky na fertilitu.

S trastuzumabem emtansinem nebyly prováděny studie zabývající se embryofetálním vývojem u zvířat. Při klinickém použití trastuzumabu byla pozorována vývojová toxicita, ač nebyla předpovězena v předklinickém programu. Kromě toho byla v neklinických studiích zjištěna vývojová toxicita maytansinu, což naznačuje, že DM1 – cytotoxický maytansinoid inhibující mikrotubuly, složka trastuzumabu emtansinu – bude podobně teratogenní a potenciálně embryotoxický.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina jantarová
Hydroxid sodný
Sacharóza
Polysorbát 20

6.2 Inkompatibilita

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen nebo ředěn s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Roztok glukózy (5%) nesmí být použit k rekonstituci ani k ředění, protože způsobuje agregaci bílkoviny.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky.

Rekonstituovaný roztok

Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, může být rekonstituovaná injekční lahvička uchovávána až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C za předpokladu, že rekonstituce proběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, a po této době musí být zlikvidována.

Zředěný roztok

Rekonstituovaný roztok přípravku Kadcyla naředěný v infuzních vacích, obsahující 0,9% (9 mg/ml) infuzní roztok chloridu sodného nebo 0,45% (4,5 mg/ml) infuzní roztok chloridu sodného je stabilní

po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C za předpokladu, že příprava proběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Při rozpuštění v 0,9% roztoku chloridu sodného mohou být po uchovávání patrné částičky (viz bod 6.6).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky pro uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Kadcyla 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Přípravek Kadcyla je dodáván v injekční lahvičce ze skla třídy 1 o obsahu 15 ml (100 mg) uzavřené šedou butylovou pryžovou zátkou potaženou fluororesinem a zevně zabezpečené hliníkovým uzávěrem s bílým odtrhovacím plastovým víčkem.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

Kadcyla 160 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Přípravek Kadcyla je dodáván v injekční lahvičce ze skla třídy 1 o obsahu 20 ml (160 mg) uzavřené šedou butylovou pryžovou zátkou potaženou fluororesinem a zevně zabezpečené hliníkovým uzávěrem s nachovým odtrhovacím plastovým víčkem.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Kadcyla má být připravován za použití aseptických technik a postupů přiměřených pro přípravu chemoterapeutických léčivých přípravků.

Rekonstituovaný roztok přípravku Kadcyla má být ředěn v infuzním vaku z polyvinylchloridu (PVC) nebo z polyolefinu bez latexu a PVC.

Pokud je koncentrát pro infuzi ředěn v roztoku chloridu sodného pro infuzi o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), je k infuzi nutné použít set s „in-line“ polyethersulfonovým filtrem 0,20 nebo 0,22 mikronu.

Aby se zabránilo chybám při podání léčivého přípravku, je nutné zkontrolovat označení na injekční lahvičce a ubezpečit se, že je připravován a podáván přípravek Kadcyla (trastuzumab emtansin) a nikoli jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab nebo trastuzumab deruxtekan).

Návod na rekonstituci

- 100mg injekční lahvička trastuzumabu emtansinu: Sterilní injekční stříkačkou pomalu vstříknete 5 ml sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky.
- 160mg injekční lahvička trastuzumabu emtansinu: Sterilní injekční stříkačkou pomalu vstříknete 8 ml sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky.
- Injekční lahvičkou jemně otáčejte až do úplného rozpuštění. Netřepejte.

Před použitím má být rekonstituovaný roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost pevných částic a změnu barvy. V rekonstituovaném roztoku nemají být viditelné částice a má být čirý nebo mírně opalescentní. Barva rekonstituovaného roztoku má být bezbarvá až bledě hnědá. Nepoužívejte rekonstituovaný roztok, pokud jsou v něm viditelné částičky, je zakalený nebo jinak zbarvený.

Návod na ředění

Vypočtete objem rekonstituovaného roztoku potřebný pro dávku 3,6 mg trastuzumabu emtansinu na kilogram tělesné hmotnosti (viz bod 4.2):

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{Celková dávka, která má být podána (tělesná hmotnost (kg) x dávka (mg/kg))}{20 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$$

Natáhněte příslušné množství roztoku z injekční lahvičky a přidejte je do infuzního vaku s obsahem 250 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45%) nebo o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Nepoužívejte roztok glukózy (5%) (viz bod 6.2). Infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45%) může být podán bez „in-line“ polyethersulfonového filtru 0,20 nebo 0,22 mikronu. Pokud je k infuzi použit infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), je nutný „in-line“ polyethersulfonový filtr 0,20 nebo 0,22 mikronu. Připravená infuze má být podána okamžitě. Při uchovávání chraňte infuzi před mrazem a neprotřepávejte.

Likvidace

Rekonstituovaný roztok neobsahuje žádné konzervační látky a je určen pouze k jednorázovému použití. Nepoužitý zbytek zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. listopadu 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 17. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Švýcarsko

F. Hoffmann La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4058 Basilej
Švýcarsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasí obsah a formát edukačních materiálů pro léčivý přípravek Kadcyly (trastuzumab emtansin) spolu s plánem komunikace s národním kompetentním úřadem členského státu před uvedením léčivého přípravku Kadcyly (trastuzumab emtansin) na trh v každém členském státě.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že současně s uvedením léčivého přípravku Kadcyly (trastuzumab emtansin) na trh obdrží všichni zdravotničtí pracovníci, kteří mohou předepisovat, vydávat nebo podávat přípravek Kadcyly (trastuzumab emtansin) a/nebo Herceptin (trastuzumab), balíček edukačních materiálů pro zdravotnické pracovníky (HCP). Tento balíček edukačních materiálů pro zdravotnické pracovníky má obsahovat následující základní součásti:

- SmPC pro přípravek Kadcyly (trastuzumab emtansin)
- Informace pro zdravotnické pracovníky

Informace pro zdravotnické pracovníky má obsahovat následující klíčová sdělení:

1. Kadcyly (trastuzumab emtansin) se liší od jiných přípravků obsahujících trastuzumab s odlišnými léčivými látkami, jako je Herceptin (trastuzumab) nebo Enhertu (trastuzumab deruxtekan), které nikdy nesmí být zaměněny.
2. Kadcyly (trastuzumab emtansin) NENÍ generickou verzí Herceptinu (trastuzumab) a má odlišné vlastnosti, indikace a dávkování.
3. Kadcyly (trastuzumab emtansin) je konjugát protilátky a léku, obsahuje humanizovanou IgG1 protilátku proti HER2 a DM1, maytansinoid inhibující mikrotubuly.
4. Nezaměňujte ani nekombinujte přípravek Kadcyly (trastuzumab emtansin) s jinými léky obsahujícími trastuzumab jako je Herceptin (trastuzumab) nebo Enhertu (trastuzumab deruxtekan).
5. Nepodávejte přípravek Kadcyly (trastuzumab emtansin) v kombinaci s chemoterapií.
6. Nepodávejte přípravek Kadcyly (trastuzumab emtansin) v dávkách větších než 3,6 mg/kg jednou za 3 týdny.
7. Pokud je přípravek Kadcyly (trastuzumab emtansin) předepsán elektronicky, je nezbytné zajistit, že předepsaný lék je trastuzumab emtansin a nikoliv jiný lék obsahující trastuzumab, jako je Herceptin (trastuzumab) nebo Enhertu (trastuzumab deruxtekan).
8. Jak obchodní název přípravku Kadcyly, tak jeho plný nechráněný název (trastuzumab emtansin) mají být použity a potvrzeny, pokud je přípravek předepisován, pokud je připravován infuzní roztok a přípravek Kadcyly (trastuzumab emtansin) je podáván pacientům. Musí být ověřeno, že nechráněný název je trastuzumab emtansin.
9. Z důvodu předcházení chybám v medikaci je důležité opakovaně číst souhrn údajů o přípravku a kontrolovat vnější obal a štítky injekčních lahviček a zajistit, že léčivý přípravek, který je připravován a podáván, je přípravek Kadcyly (trastuzumab emtansin) a nikoliv jiný lék obsahující trastuzumab, jako je Herceptin (trastuzumab) nebo Enhertu (trastuzumab deruxtekan).
10. Popsat klíčové rozdíly mezi přípravky Roche Kadcyly (trastuzumabem emtansinem), přípravkem Herceptin a subkutánním přípravkem Herceptin (trastuzumabem) ve vztahu k indikaci, dávce, podání a rozdílům v balení.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kadcyla 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
trastuzumab emtansin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 100 mg trastuzumabu emtansinu. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička o objemu 5 ml roztok trastuzumabu emtansinu o koncentraci 20 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:
kyselina jantarová, hydroxid sodný, sacharóza, polysorbát 20.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička s obsahem 100 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický

K podání pod dohledem lékaře zkušeného v podávání cytotoxických látek

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/885/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Kadcyla 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
trastuzumab emtansin
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

100 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kadcyla 160 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
trastuzumab emtansin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 160 mg trastuzumabu emtansinu. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička o objemu 8 ml roztok trastuzumabu emtansinu o koncentraci 20 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:
kyselina jantarová, hydroxid sodný, sacharóza, polysorbát 20.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička s obsahem 160 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický

K podání pod dohledem lékaře zkušeného v podávání cytotoxických látek

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/885/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Kadcyla 160 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
trastuzumab emtansin
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

160 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Kadcyla 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok Kadcyla 160 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok trastuzumab emtansin

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Kadcyla a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kadcyla používat
3. Jak se přípravek Kadcyla používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Kadcyla uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Kadcyla a k čemu se používá

Co je přípravek Kadcyla

Přípravek Kadcyla obsahuje léčivou látku trastuzumab emtansin, která se skládá ze dvou spojených částí:

- trastuzumab – monoklonální protilátka, která se selektivně váže na antigen (cílovou bílkovinu) nazývanou receptor 2 pro lidský růstový epidermální faktor (označuje se anglickou zkratkou HER2). HER2 se nalézá ve velkém množství na povrchu některých nádorových buněk, jejichž růst podporuje. Když se trastuzumab naváže na HER2, může zastavit růst nádorových buněk a způsobit jejich smrt.
- DM1 – protinádorová látka, která se aktivuje až poté, co se přípravek Kadcyla dostane do nitra nádorové buňky.

K čemu se přípravek Kadcyla používá

Přípravek Kadcyla se používá k léčbě nádoru prsu u dospělých, pokud:

- je na buňkách nádoru vysoké množství bílkoviny HER2 – Váš lékař provede test na přítomnost této bílkoviny na nádorových buňkách
- jste již byl(a) léčen(a) lékem trastuzumabem a lékem označovaným jako taxan
- se nádor rozšířil (metastazoval) do tkání v blízkosti prsu nebo do jiných částí Vašeho těla
- se nádor nerozšířil do jiných částí těla a po operaci podstoupíte léčbu (léčba po operaci se nazývá adjuvantní léčba).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kadcyla používat

Přípravek Kadcyla Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na trastuzumab emtansin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Přípravek Kadcyla Vám nesmí být podán, pokud se na Vás vztahuje výše zmíněné. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou předtím, než Vám bude přípravek Kadcyla podán.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Kadcyly se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste někdy měl(a) závažnou reakci na infuzi po podání trastuzumabu, jejímiž známkami mohou být například zrudnutí, zimnice, horečka, dušnost, obtíže při dýchání, zrychlený srdeční tep nebo pokles krevního tlaku.
- jste léčen(a) léky na „ředění“ krve (např. warfarin, heparin).
- měl(a) jste někdy (máte v anamnéze) problémy s játry. Lékař Vám zkontroluje funkci jater krevním testem před léčbou a pravidelně v průběhu léčby.

Pokud se na Vás vztahuje cokoli z výše zmíněného (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem předtím, než Vám bude přípravek Kadcyly podán.

Sledujte nežádoucí účinky

Přípravek Kadcyly může vést ke zhoršení existujících příznaků nebo způsobovat nežádoucí účinky. V bodě 4 je uvedeno více podrobností o nežádoucích účincích, na které byste měl(a) dávat pozor.

Ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud během podávání přípravku Kadcyly zaznamenáte jakékoli z následujících závažných nežádoucích účinků:

- **Obtíže s dýcháním:** Přípravek Kadcyly může způsobit závažné dýchací obtíže jako například dušnost (v klidu nebo při jakékoli tělesné aktivitě) a kašel. To mohou být příznaky zánětu plic, který může být závažný, a dokonce vést k úmrtí. Pokud se u Vás vyvine plicní onemocnění, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.
- **Problémy s játry:** Přípravek Kadcyly může být příčinou zánětu nebo poškození jaterních buněk, což může vést k poruše normálních funkcí jater. Zanícené nebo poškozené jaterní buňky mohou do krve uvolňovat jisté látky (jaterní enzymy) v množství větším než obvykle, což vede ke zvýšené hladině jaterních enzymů při vyšetření krve. Ve většině případů nebudete mít žádné příznaky. Příznakem může být zežloutnutí kůže a očního bělma (žloutenka). Před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu bude Vám lékař pravidelně kontrolovat funkce jater pomocí vyšetření krve.

Další vzácnou odchylkou, která se může projevit v játrech, je stav označovaný jako nodulární regenerační hyperplazie. Při této odchylce dochází ke změně struktury jater, a to může vést ke změně funkce jater. Může to časem vést k příznakům, jako jsou pocit nafouknutí nebo otok břicha při nahromadění tekutiny nebo krvácení z abnormálních cév v jícnu nebo konečníku.

- **Problémy se srdcem:** Přípravek Kadcyly může oslabit srdeční sval. Pokud je srdeční sval oslabený, mohou se u pacienta projevit příznaky jako dušnost v klidu nebo ve spánku, bolest na hrudi, otok nohou a paží a pocit rychlého nebo nepravidelného srdečního tepu. Před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu Vám bude lékař kontrolovat funkce srdce. Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli z výše uvedených příznaků.
- **Reakce související s infuzí nebo alergické reakce:** Přípravek Kadcyly může během infuze nebo po infuzi v průběhu prvního dne léčby způsobit zrudnutí, záchvat třesavky, horečku, dýchací obtíže, snížení krevního tlaku, zrychlení srdečního tepu, náhlý otok obličeje, jazyka nebo potíže při polykání. Lékař nebo zdravotní sestra budou sledovat, zda nemáte některý z těchto nežádoucích účinků. Pokud u Vás dojde k reakci, zpomalí nebo zastaví infuzi a mohou Vám podat léky působící proti těmto nežádoucím účinkům. Po úpravě příznaků může infuze pokračovat.
- **Krvácení:** Přípravek Kadcyly může způsobit snížení počtu krevních destiček v krvi. Krevní destičky napomáhají srážení krve, můžete tedy pozorovat neočekávaný vznik modřin nebo krvácení (například krvácení z nosu, z dásní). Lékař bude pravidelně provádět vyšetření krve k hodnocení sníženého počtu krevních destiček. Pokud zaznamenáte neočekávanou tvorbu modřin nebo krvácení, ihned informujte svého lékaře.

- **Neurologické problémy:** Přípravek Kadcyly může poškodit nervy. Můžete pociťovat brnění, bolest, necitlivost, svědění, mravenčení, bodání v rukou a nohou. Lékař bude sledovat známky a příznaky neurologických problémů.
- **Reakce v místě injekce:** Pokud se u Vás během podání objeví pocit pálení, bolest nebo citlivost v místě infuze, může to znamenat, že přípravek Kadcyly unikl mimo krevní cévu. Okamžitě o tom informujte lékaře nebo zdravotní sestru. Pokud přípravek Kadcyly unikne mimo krevní cévu, může se během několika dnů či týdnů po infuzi objevit zvýšená bolest, změna barvy kůže, tvorba puchýřů a odlupování kůže (kožní nekróza).

Pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, informujte ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Děti a dospívající

Přípravek Kadcyly není určen pro nikoho ve věku do 18 let, protože nejsou informace o působení přípravku u této věkové skupiny.

Další léčivé přípravky a přípravek Kadcyly

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte:

- jakékoli léky na „ředění“ krve jako např. warfarin nebo ke snížení schopnosti tvorby krevních sraženin jako např. kyselina acetylsalicylová (např. Aspirin)
- léky k léčbě plísňových infekcí nazývané ketokonazol, itrakonazol nebo vorikonazol
- antibiotika k léčbě infekcí nazývaná klarithromycin nebo telithromycin
- léky k léčbě HIV nazývané atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir nebo sachinavir
- lék k léčbě deprese nazývaný nefazodon

Pokud se na Vás vztahuje cokoli z výše zmíněného (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem předtím, než Vám bude přípravek Kadcyly podán.

Těhotenství

Užívání přípravku Kadcyly se nedoporučuje, pokud jste těhotná, protože tento lék může poškodit nenarozené dítě.

- Informujte svého lékaře dříve, než začnete přípravek Kadcyly užívat, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět.
- Používejte účinnou metodu antikoncepce k zabránění těhotenství během léčby přípravkem Kadcyly. Informujte se u svého lékaře, jaká metoda antikoncepce je pro Vás nejvhodnější.
- Účinnou antikoncepci byste měl(a) používat ještě nejméně 7 měsíců po posledním podání přípravku Kadcyly. Dříve než přestanete používat antikoncepci, poraďte se se svým lékařem.
- Muži (pacienti) nebo jejich partnerky mají rovněž používat účinnou antikoncepci.
- Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Kadcyly, okamžitě informujte svého lékaře.

Kojení

Během léčby přípravkem Kadcyly a rovněž po dobu 7 měsíců od poslední infuze přípravku Kadcyly byste neměla kojit. Není známo, zda součásti přípravku Kadcyly pronikají do mateřského mléka. Promluvte si o tom se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že Kadcyly ovlivňuje Vaši schopnost řídit, jezdit na kole, používat nářadí nebo stroje. Neříďte, nejezděte na kole a nepoužívejte nářadí nebo stroje, pokud pociťujete zrudnutí, záchvat třesavky, horečku, dýchací obtíže, snížení krevního tlaku, zrychlení srdečního tepu (reakce související s infuzí), rozmazané vidění, únavu, bolest hlavy nebo závratě, dokud tyto reakce neodezní.

Důležitá informace o některých látkách, které obsahuje přípravek Kadcyly

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Kadcyly 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,1 mg polysorbátu 20 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,22 mg/ml.

Přípravek Kadcyly 160 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,7 mg polysorbátu 20 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,21 mg/ml.

Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Kadcyly používá

Přípravek Kadcyly Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra v nemocnici nebo na klinice:

- Podává se formou kapačky (nitrožilní infuze)
- Dostanete jednu infuzi každé tři týdny.

Jaké množství Vám bude podáno

- Dostanete 3,6 mg přípravku Kadcyly na každý kilogram Vaší tělesné hmotnosti. Lékař vypočte pro Vás správnou dávku.
- První infuze bude podávána po dobu 90 minut. Během infuze a nejméně 90 minut po jejím ukončení budete sledován(a) lékařem nebo zdravotní sestrou pro případ vzniku nežádoucích účinků.
- Pokud budete první infuzi dobře snášet, mohou být další infuze podávány po dobu 30 minut. Během infuze a nejméně 30 minut po jejím ukončení budete sledován(a) lékařem nebo zdravotní sestrou pro případ vzniku nežádoucích účinků.
- Celkový počet infuzí, které dostanete, závisí na tom, jak na léčbu budete reagovat a z jakého důvodu se léčíte.
- Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky, může Váš lékař rozhodnout o pokračování léčby při snížené dávce, o odložení další dávky nebo o ukončení léčby.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Kadcyly

Jestliže zapomenete nebo zmeškáte návštěvu u lékaře a podání přípravku Kadcyly, domluvte si co nejdříve další termín. Nečekejte až na příští plánovanou návštěvu.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Kadcyly

Nepřestávejte užívat tento přípravek bez předchozí rady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte jakékoli z následujících závažných nežádoucích účinků.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- Přípravek Kadcyly může vést k zánětu nebo poškození jaterních buněk, což vede ke zvýšení

hladiny jaterních enzymů v krevních testech. Ve většině případů však během léčby přípravkem Kadcyła dochází jen k mírnému a přechodnému zvýšení hladiny jaterních enzymů, což nevede k žádným příznakům a neovlivňuje to funkci jater.

- Neočekávaná tvorba modřin nebo krvácení (jako například krvácení z nosu).
- Mravenčení, bolest, necitlivost, svědění, pocit husí kůže, bodání v rukou a nohou. Tyto příznaky mohou ukazovat na poškození nervů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- Zarudnutí, záchvaty třesavky, horečka, dýchací obtíže, snížení krevního tlaku, zrychlení srdečního tepu během infuze nebo až 24 hodin po jejím ukončení – jsou to takzvané reakce související s infuzí.
- Mohou se projevit problémy se srdcem. Většina pacientů nebude mít příznaky související s problémy se srdcem. Pokud se příznaky projeví, můžete pozorovat kašel, dušnost v klidu nebo vleže na zádech, bolest na hrudníku, otok kotníků nebo paží nebo pocit rychlého nebo nepravidelného tepu srdce.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- Zánět plic může být příčinou problémů s dýcháním, jako je například dušnost (v klidu nebo při jakékoli tělesné aktivitě), kašel nebo záchvaty kašle se suchým kašlem - jsou to známky zánětu plicní tkáně.
- Může se projevit alergická reakce, při níž bude mít většina pacientů mírné příznaky, jako jsou svědění nebo svírání na hrudi. V závažnějších případech se mohou objevit otok obličeje nebo jazyka, problémy při polykání nebo dýchací obtíže.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

- Kůže a oční bělmo Vám zežloutnou (žloutenka) – mohou to být známky závažného poškození jater.

Frekvence „není známo“:

- Jestliže infuzní roztok přípravku Kadcyła unikne do oblasti v okolí místa infuze, může se v místě infuze rozvinout bolest, změna barvy kůže, tvorba puchýřů a odlupování kůže (kožní nekróza). Ihned kontaktuje svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Pokud zaznamenate kterýkoli z výše uvedených závažných nežádoucích účinků, ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Další nežádoucí účinky zahrnují

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- pokles počtu červených krvinek (zjištěný při vyšetření krve)
- zvracení
- průjem
- sucho v ústech
- infekce močových cest
- zácpa
- bolest břicha
- kašel
- dušnost
- zánět v ústech
- potíže se spánkem
- bolest svalů nebo kloubů
- horečka
- bolest hlavy
- únava
- slabost

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- zimnice nebo příznaky podobné chřipce
- pokles hladiny draslíku (zjištěný při vyšetření krve)
- kožní vyrážka
- pokles počtu bílých krvinek (zjištěný při vyšetření krve)
- suché oči, zvýšené slzení nebo rozmazané vidění
- zarudnutí očí nebo infekce očí
- zažívací obtíže
- otok nohou a/nebo paží
- krvácení z dásní
- zvýšení krevního tlaku
- závratě
- poruchy chuti
- svědění
- poruchy paměti
- vypadávání vlasů
- reakce na kůži rukou a nohou (syndrom palmoplantární erytrodysestezie)
- poruchy nehtů

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- další odchylkou, která může být způsobena přípravkem Kadcyly, je stav označovaný jako nodulární regenerační hyperplazie jater. Tato odchylka vede ke změně struktury jater. V játrech pacienta vznikají mnohočetné uzlíky, které mohou vést ke změně funkce jater. Postupem doby se mohou projevit příznaky jako pocit nafouklého nebo oteklého břicha při hromadění tekutiny nebo při krvácení z abnormálních cév v jícnu nebo konečníku.
- Pokud roztok přípravku Kadcyly prosákne do tkání v okolí místa infuze, může být kůže citlivá nebo zarudlá, nebo okolí v místě infuze je oteklé.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků po ukončení léčby přípravkem Kadcyly, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře a řekněte jim, že jste byl(a) léčen(a) přípravkem Kadcyly.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak se přípravek Kadcyly uchovává

Přípravek Kadcyly bude uchováván zdravotnickými pracovníky v nemocnici nebo na klinice.

- Uchovávejte přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Připravený roztok pro infuzi přípravku Kadcyly je stabilní po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, po uplynutí této doby musí být zlikvidován.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Kadcyła obsahuje

- Léčivou látkou je trastuzumab emtansin.
- Kadcyła 100 mg: Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 100 mg trastuzumabu emtansinu. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička o objemu 5 ml roztok trastuzumabu emtansinu o koncentraci 20 mg/ml.
- Kadcyła 160 mg: Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 160 mg trastuzumabu emtansinu. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička o objemu 8 ml roztok trastuzumabu emtansinu o koncentraci 20 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou kyselina jantarová, hydroxid sodný (viz bod 2 Důležitá informace o některých látkách, které obsahuje přípravek Kadcyła), sacharóza a polysorbát 20.

Jak přípravek Kadcyła vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek Kadcyła je bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek pro koncentrát pro infuzní roztok dodávaný ve skleněných injekčních lahvičkách.
- Přípravek Kadcyła je dostupný v balení obsahujícím jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

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

Italia

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Aby se zabránilo chybám při podání léčivého přípravku, je nutné zkontrolovat označení na injekční lahvičce a ubezpečit se, že je připravován a podáván přípravek Kadcyla (trastuzumab emtansin) a nikoli jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab nebo trastuzumab deruxtekan).

Přípravek Kadcyla musí být rekonstituován a naředěn zdravotnickým pracovníkem a podán jako intravenózní infuze. Nesmí být podán jako intravenózní injekce nebo bolus.

Vždy uchovávejte tento léčivý přípravek v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C v původním uzavřeném obalu. Rekonstituovaný přípravek Kadcyla po rekonstituci vodou pro injekci (není součástí balení) je v injekční lahvičce stabilní po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a nesmí být zmrazen.

Přípravek Kadcyla má být připravován za použití aseptických technik a postupů přiměřených pro přípravu chemoterapeutických léčivých přípravků.

Rekonstituovaný roztok přípravku Kadcyla má být ředěn v infuzním vaku z polyvinylchloridu (PVC) nebo z polyolefinu bez latexu a PVC.

Pokud je koncentrát pro infuzi ředěn v roztoku chloridu sodného pro infuzi o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), je k infuzi nutné použít set s „in-line“ polyethersulfonovým filtrem 0,20 nebo 0,22 mikronu.

Návod na rekonstituci

- Přípravek Kadcyla 100 mg: Sterilní injekční stříkačkou pomalu vstříkněte 5 ml sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky se 100 mg trastuzumabu emtansinu.
- Přípravek Kadcyla 160 mg: Sterilní injekční stříkačkou pomalu vstříkněte 8 ml sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky se 160 mg trastuzumabu emtansinu.
- Injekční lahvičkou jemně otáčejte až do úplného rozpuštění. Netřepejte.

Před použitím má být rekonstituovaný roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost pevných částic a změnu barvy. V rekonstituovaném roztoku nemají být viditelné částice a má být čirý nebo mírně opalescentní. Barva rekonstituovaného roztoku má být bezbarvá až bledě hnědá. Nepoužívejte rekonstituovaný roztok, pokud je zakalený nebo jinak zabarvený.

Nepoužitý zbytek zlikvidujte. Rekonstituovaný roztok neobsahuje žádné konzervační látky a je určen pouze k jednorázovému použití.

Návod na ředění

Vypočítejte objem rekonstituovaného roztoku potřebný pro dávku 3,6 mg trastuzumabu emtansinu na kilogram tělesné hmotnosti:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{Celková dávka, která má být podána} = (\text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{dávka (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$$

Natáhněte příslušné množství roztoku z injekční lahvičky a přidejte je do infuzního vaku s obsahem 250 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45%) nebo o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Nepoužívejte roztok glukózy (5%). Infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45%) může být podán bez „in-line“ polyethersulfonového filtru 0,20 nebo 0,22 mikronu. Pokud je k infuzi použit infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), je nutný „in-line“ polyethersulfonový filtr 0,20 nebo 0,22 mikronu. Připravená infuze má být podána okamžitě. Při uchovávání chraňte infuzi před mrazem a neprotřepávejte. Při ředění přípravku za aseptických podmínek může být uchováván po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.