

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kadcyla 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Kadcyla 160 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kadcyla 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks infusioonilahuse kontsentradi pulbri viaal sisaldab 100 mg trastuzumabemtansiini. Pärast lahustamist sisaldab üks 5 ml lahusega viaal 20 mg/ml trastuzumabemtansiini (vt lõik 6.6).

Kadcyla 160 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks infusioonilahuse kontsentradi pulbri viaal sisaldab 160 mg trastuzumabemtansiini. Pärast lahustamist sisaldab üks 8 ml lahusega viaal 20 mg/ml trastuzumabemtansiini (vt lõik 6.6).

Trastuzumabemtansiin on antikeha ja ravimi konjugaat, mis koosneb trastuzumabist (inimesele omaseks muudetud IgG1 monoklonaalset antikeha, mis on toodetud imetaja (hiina hamstri munasari) rakususpensiooni kultuuri abil) ja stabiilse tioeeter-linkeri MCC (4-[N-maleimidometüül]tsükloheksaan-1-karboksülaad) kaudu kovalentselt seotud mikrotuubulite inhibiitorist DM1-st.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge või valkjaskas lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kadcyla monoterapiana on näidustatud HER2-positiivse, mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsiendid peavad olema kas:

- saanud eelnevat ravi lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu või
- neil peab olema tekkinud haiguse retsidiiv adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kadcyla't tohib välja kirjutada arst ja seda tohib manustada tervishoiutöötaja järelevalve all, kellel on vähipatsientide ravimise kogemus.

Trastuzumabemtansiiniga ravi saavatel patsientidel peab olema HER2-positiivne kasvaja, mida määratletakse immunohistokeemilisel (IHC) skoorigil kui 3+ või *in situ* hübriidisatsiooni (ISH) meetodil on suhe $\geq 2,0$, hinnatuna CE-märgistusega *in vitro* diagnostikameditsiiniseadme (IVD) abil. Kui CE-märgistusega IVD ei ole kättesaadav, tuleb HER2-staatust hinnata alternatiivse valideeritud testi abil.

Koheseks kasutamiseks peavad käepärast olema ravimid allergiliste/anafülaktiliste infusioonireaktsioonide raviks, samuti elustamisvahendid (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketilt, et valmistatav ja manustatav ravimpreparaat on Kadcyła (trastuzumabemtansiin), mitte Herceptin (trastuzumab).

Annustamine

Trastuzumabemtansiini soovitatav annus on 3,6 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna veeniinfusiooni teel iga 3 nädala järel (21-päevane tsükkel). Patsiente tuleb ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Algannus tuleb manustada 90 minutit kestva veeniinfusiooni teel. Patsiente tuleb jälgida infusiooni ajal ja vähemalt 90 minuti jooksul pärast esimest infusiooni palaviku, külmavärinate või muude infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes. Infusiooni kohta tuleb manustamise ajal hoolikalt jälgida võimaliku nahaaluse infiltraadi tekke suhtes (vt lõik 4.8).

Kui eelmine infusioon oli hästi talutav, võib trastuzumabemtansiini järgnevad annused manustada 30 minutit kestva infusioonina. Patsiente tuleb jälgida infusiooni ajal ja vähemalt 30 minuti jooksul pärast infusiooni.

Infusiooniga seotud sümptomite tekkimisel tuleb trastuzumabemtansiini infusiooni kiirust vähendada või infusioon katkestada (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Eluohtlike infusioonireaktsioonide tekkimisel tuleb ravi trastuzumabemtansiiniga lõpetada.

Annuse muutmine

Sümptomaatiliste kõrvaltoimete korral võib olla vaja ravi Kadcyła'ga ajutiselt katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada vastavalt tekstis ning tabelites 1...5 toodud juhistele.

Pärast annuse vähendamist ei tohi Kadcyła annust uuesti suurendada.

Tabel 1 Annuse vähendamise skeem

Annuse vähendamise skeem (algannus on 3,6 mg/kg)	Manustatav annus
Esimehe annuse vähendamine	3 mg/kg
Teine annuse vähendamine	2,4 mg/kg
Vajadus edasise annuse vähendamise järele	Lõpetada ravi

Tabel 2 Annuse muutmise juhised transaminaaside (ASAT/ALAT) aktiivsuse suurenemise korral

2. raskusaste (> 2,5 kuni ≤ 5 × ULN)	3. raskusaste (> 5 kuni ≤ 20 × ULN)	4. raskusaste (> 20 × ULN)
Annuse muutmine ei ole vajalik.	Mitte manustada trastuzumabemtansiini kuni ASAT/ALAT tõus taandub raskusastmeni ≤ 2 (>2,5 kuni ≤ 5 x ULN) ning seejärel vähendada annust (vt tabel 1).	Lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga.

ALAT =alaniinaminotransferaas; ASAT = aspartaaminotransferaas; ULN = normivahemiku ülempiir.

Tabel 3 Annuse muutmise juhised hüperbilirubineemia korral

2. raskusaste (> 1,5 kuni ≤ 3 × ULN)	3. raskusaste (> 3 kuni ≤ 10 × ULN)	4. raskusaste (> 10 × ULN)
Mitte manustada trastuzumabemtansiini kuni üldbilirubiini tõus on taandunud raskusastmeni ≤ 1 (>ULN kuni 1,5x ULN). Annust ei ole vaja muuta.	Mitte manustada trastuzumabemtansiini kuni üldbilirubiini tõus on taandunud raskusastmeni ≤ 1 (>ULN kuni 1,5x ULN) ning seejärel vähendada annust (vt tabel 1).	Lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga.

ULN = normivahemiku ülempiir.

Tabel 4 Annuse muutmise juhised trombotsütopeenia korral

3. raskusaste (Trombotsüüte: 25000 kuni < 50000/mm³)	4. raskusaste (Trombotsüüte: < 25000/mm³)
Mitte manustada trastuzumabemtansiini kuni trombotsüütide arvu langus on taandunud raskusastmeni ≤ 1 (st trombotsüüte ≥ 75000/mm ³). Annust ei ole vaja muuta.	Mitte manustada trastuzumabemtansiini kuni trombotsüütide arvu langus on taandunud raskusastmeni ≤ 1 (st trombotsüüte ≥ 75000/mm ³) ning seejärel vähendada annust (vt tabel 1).

Tabel 5 Annuse muutmise juhised vasaku vatsakese düsfunktsiooni korral

LVEF < 40%	LVEF > 45%	LVEF 40% kuni ≤ 45% ja langus on < 10% punkti algväärtusest	LVEF 40% kuni ≤ 45% ja langus on ≥ 10% punkti algväärtusest	Sümptomaatiline südamepaispuudulikkus
Mitte manustada trastuzumabemtansiini. Korrata LVEF mõõtmist 3 nädala jooksul. Kui leiab kinnitust LVEF < 40%, lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga.	Jätkata ravi trastuzumabemtansiiniga.	Jätkata ravi trastuzumabemtansiiniga. Korrata LVEF mõõtmist 3 nädala jooksul.	Mitte manustada trastuzumabemtansiini. Korrata LVEF mõõtmist 3 nädala jooksul. Kui LVEF ei ole taandunud 10% punkti piiridesse algväärtusest, lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga.	Lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga.

LVEF = vasaku vatsakese väljutusfraktsioon

Annuse hilinemine või vahelejäämine

Kui ettenähtud annus jääb manustamata, tuleb see manustada niipea kui võimalik, ootamata järgmise plaanilise tsükli. Manustamisskeemi tuleb kohandada, et annuste vaheline intervall oleks 3 nädalat. Järgmine annus tuleb manustada vastavalt eespool toodud annustamissoovitustele.

Perifeerne neuropaatia

Trastuzumabemtansiini kasutamine tuleb ajutiselt lõpetada patsientidel, kellel esineb 3. või 4. raskusastme perifeerne neuropaatia, kuni see on taandunud raskusastmeni ≤ 2. Ravi uuesti alustamisel võib kaaluda annuse vähendamist vastavalt annuse vähendamise skeemile (vt tabel 1).

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust muuta. Puuduvad piisavad andmed, et kindlaks teha ohutus ja efektiivsus 75-aastastel ja vanematel patsientidel selle vanusegrupi kohta saadud väheste andmete tõttu. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et vanusel ei ole kliiniliselt olulist mõju trastuzumabemtansiini farmakokineetikale (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 5.2). Ebapiisavate andmete tõttu ei saa kindlaks teha annuse muutmise võimalikku vajadust raske neerukahjustusega patsientidel ning seetõttu peab neid patsiente hoolikalt jälgima.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole trastuzumabemtansiini kasutamist uuritud. Trastuzumabemtansiini kasutamisel täheldatud teadaoleva hepatotoksilisuse tõttu peab maksakahjustusega patsientide ravimisel olema ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud, sest puudub asjakohane kasutus lastel metastaatilise rinnanäärmevähi näidustusel.

Manustamisviis

Kadcyla on intravenoosseks manustamiseks. Tervishoiutöötaja peab trastuzumabemtansiini lahustama ja lahjendama ning manustama veeniinfusiooni teel. Seda ei tohi manustada intravenoosse boolusena.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahustamise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide kasutamise jälgitavust, tuleb manustatud preparaadi kaubanduslik nimetus ja partii number registreerida (või esitada) selgelt patsiendi kaarti.

Ravimpreparaadi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketilt, et valmistatav ja manustatav ravimpreparaat on Kadcyla (trastuzumabemtansiin), mitte Herceptin (trastuzumab).

Pulmonaalne toksilisus

Trastuzumabemtansiini kliinilistes uuringutes on kirjeldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse, sh pneumoniidi juhtusid, millest mõned on viinud ägeda respiratoorse distressi sündroomi tekkeni või lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Nähtudeks ja sümptomiteks on hingeldus, kõha, väsimus ja kopsuinfiltraadid.

Patsientidel, kellele pannakse interstitsiaalse kopsuhaiguse või pneumoniidi diagnoos, on soovitatav ravi trastuzumabemtansiiniga püsivalt lõpetada.

Pulmonaalsete kõrvaltoimete tekkerisk võib olla suurem patsientidel, kellel esineb kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja tüsistustest ja kaasuvatest haigustest tingitud rahuoleku hingeldus.

Hepatotoksilisus

Trastuzumabemtansiini kasutamisel kliinilistes uuringutes on täheldatud hepatotoksilisust, valdavalt seerumi transaminaaside aktiivsuse asümptomaatilise suurenemisena (1.-4. raskusastme transaminaaside tõus) (vt lõik 4.8). Transaminaaside aktiivsuse suurenemine oli üldjuhul mööduv, maksimaalne 8. päeval pärast ravi manustamist ning taandus seejärel 1. raskusastmeni või alla selle enne järgmist tsüklit. Täheldatud on ka kumulatiivset toimet transaminaasidele (1.-2. raskusastme ALAT/ASAT aktiivsuse tõusuga patsientide protsent suureneb järgnevate tsüklite puhul).

Enamikel juhtudel taandus transaminaaside aktiivsuse tõus 1. raskusastmeni või normaliseerus 30 päeva jooksul pärast trastuzumabemtansiini viimase annuse manustamist (vt lõik 4.8).

Trastuzumabemtansiiniga ravitud patsientidel on täheldatud raskeid maksa ja sapiteede häireid, kaasa arvatud maksa nodulaarset regeneratiivset hüperplaasiat (NRH) ning mõningaid surmaga lõppenud juhtusid ravimist tingitud maksakahjustuse tõttu. Täheldatud juhtudel võisid rolli mängida kaasuvad haigused ja/või teadaoleva hepatotoksilise toimega samaaegselt kasutatavad ravimid.

Maksafunktsiooni tuleb kontrollida enne ravi alustamist ja enne iga annuse manustamist. Patsientidel, kellel on enne ravi algust ALAT tõusnud (nt maksametastaaside tõttu) võib olla eelsoodumus maksakahjustusele koos suurema 3-5 raskusastmega juhu tekkeriskiga või maks funktsioonitestide tõusuga. Annuse vähendamist või ravi lõpetamist seerumi transaminaaside aktiivsuse või üldbilirubiini tõusu tõttu on kirjeldatud lõigus 4.2.

Maksa nodulaarse regeneratiivse hüperplaasia (NRH) juhud on kindlaks tehtud trastuzumabemtansiiniga ravitud patsientide maksabiopsia põhjal. NRH on harvaesinev maksahaigus, mida iseloomustab maksaparenhüümi laialdane healoomuline muundumine väikesteks regeneratiivseteks sõlmekesteks; NRH võib põhjustada mitte-tsirrootilist portaalhüpertensiooni. NRH diagnoosi saab kinnitada ainult patohistoloogiliselt. NRH võimalikku esinemist tuleb kaaluda kõikidel patsientidel, kellel esinevad portaalhüpertensiooni kliinilised sümptomid ja/või maksa kompuutertomograafia (KT) uuringul esineb tsirroositaoline leid, kuid transaminaaside aktiivsus on normaalne ja puuduvad muud tsirroosi ilmingud. NRH diagnoosimisel tuleb ravi trastuzumabemtansiiniga püsivalt lõpetada.

Trastuzumabemtansiini kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel on enne ravi alustamist seerumi transaminaaside aktiivsus $> 2,5 \times$ kõrgem normivahemiku ülempiirist (ULN) või üldbilirubiini tase $> 1,5 \times$ ULN. Ravi tuleb püsivalt lõpetada patsientidel, kellel on seerumi transaminaaside aktiivsus $> 3 \times$ ULN ja kaasnev üldbilirubiini tase $> 2 \times$ ULN. Maksakahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Vasaku vatsakese düsfunktsioon

Trastuzumabemtansiiniga ravi saavatel patsientidel on suurem risk vasaku vatsakese düsfunktsiooni tekkeks. Trastuzumabemtansiiniga ravitud patsientidel on täheldatud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) $< 40\%$, mistõttu võib tekkida sümptomaatiline südame paispuudulikkus (vt lõik 4.8). Südame häirete üldised riskifaktorid ja rinnanäärmevähi trastuzumab-adjuvantravi uuringutes tuvastatud riskifaktorid on kõrgem vanus (> 50 aastat), madalad ravieelsed LVEF väärtused ($< 55\%$), madalad LVEF väärtused enne või pärast paklitakseeli kasutamist adjuvantravina, antihüpertensiivsete ravimite eelnev või samaaegne kasutamine, eelnev antratsükliinravi ja kõrge KMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Enne ravi alustamist ja ravi ajal regulaarsete ajavahemike (nt iga kolme kuu) järel tuleb teha standardsed südameuuringud (ehhokardiogramm või MUGA [*multigated acquisition*] uuring). Kliinilistes uuringutes oli patsientidel ravieelne LVEF $\geq 50\%$. Kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kellel oli anamneesis südame paispuudulikkus, raske ravi vajav südame rütmihäire, anamneesis müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia 6 kuu jooksul enne randomiseerimist või praegu esinev kaugelearenenud pahaloomulisest kasvajast tingitud rahuoleku hingeldus. Vasaku vatsakese düsfunktsiooni korral tuleb vajadusel annus edasi lükata või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Trastuzumabemtansiini kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel lõpetati püsivalt ravi trastuzumabiga infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu; nendel patsientidel ei ole ravi soovitatav. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes, eriti esimese infusiooni ajal.

Kirjeldatud on infusiooniga seotud reaktsioone (tingitud tsütokiinide vabanemisest), mida iseloomustavad üks või mitu järgnevalt loetletud sümptomit: õhetus, külmavärinad, palavik, hingeldus, hüpotensioon, vilistav hingamine, bronhospasm ja tahhükardia. Üldiselt ei olnud need sümptomid rasked (vt lõik 4.8). Enamikel patsientidel taandusid need reaktsioonid mõne tunni kuni päeva jooksul pärast infusiooni lõppu. Patsientidel, kellel tekib raske infusiooniga seotud reaktsioon, tuleb ravi katkestada kuni nähtude ja sümptomite taandumiseni. Ravi uuesti alustamise otsus tehakse reaktsiooni raskuse kliinilise hindamise alusel. Eluohtrliku infusiooniga seotud reaktsiooni korral tuleb ravi püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Trastuzumabemtansiini kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel on püsivalt lõpetanud ravi trastuzumabiga ülitundlikkuse tõttu; ravi trastuzumabemtansiiniga ei ole nendele patsientidele soovitatav.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ülitundlikkus-/allergiliste reaktsioonide suhtes, millel võib olla infusioonireaktsiooniga sarnane kliiniline pilt. Trastuzumabemtansiini kliinilistes uuringutes on täheldatud raskekujulisi anafülaktilisi reaktsioone. Koheseks kasutamiseks peavad käepärast olema kirjeldatud reaktsioonide raviks vajalikud ravimid ning elustamisvahendid. Tõelise ülitundlikkusreaktsiooni korral (mille puhul reaktsiooni raskusaste suureneb järgnevate infusioonide puhul) tuleb ravi trastuzumabemtansiiniga püsivalt lõpetada.

Verejooks

Trastuzumabemtansiini kasutamisel on teatatud verejooksudest, sealhulgas kesknärvisüsteemi, hingamisteede ja seedetrakti hemorraagiast. Mõned neist verejooksudest lõppesid surmaga. Mõnede täheldatud juhtude puhul esines patsientidel trombotsütopeenia või nad said lisaks hüübimisvastast või antitrombootilist ravi; teistel teadaolevad täiendavad riskifaktorid puudusid. Nimetatud ravimite samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik ning kui koosmanustamine on meditsiiniliselt näidustatud, tuleks kaaluda täiendavat jälgimist.

Trombotsütopeenia

Trastuzumabemtansiini kasutamisel on sageli kirjeldatud trombotsütopeeniat ehk trombotsüütide arvu langust, mis oli kõige sagedasem ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoime (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes oli trombotsütopeenia esinemissagedus ja raskus suurem Aasia päritolu patsientidel (vt lõik 4.8).

Trombotsüütide arvu on soovitatav kontrollida enne trastuzumabemtansiini iga annuse manustamist. Trombotsütopeeniaga patsiente ($\leq 100000/\text{mm}^3$) ja hüübimisvastast ravi (nt varfariini, hepariini, madalmolekulaarseid hepariine) saavaid patsiente tuleb trastuzumabemtansiini kasutamise ajal hoolikalt jälgida. Trastuzumabemtansiini kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel on enne ravi alustamist trombotsüütide arv $\leq 100000/\text{mm}^3$. Kui esineb 3. või suurema raskusastme trombotsüütide arvu langus ($< 50000/\text{mm}^3$), ei tohi trastuzumabemtansiini manustada enne, kui trombotsütopeenia on taandunud 1. raskusastmeni ($\geq 75000/\text{mm}^3$) (vt lõik 4.2).

Neurotoksilisus

Trastuzumabemtansiini kliinilistes uuringutes on kirjeldatud (peamiselt 1. raskusastme ja valdavalt sensorset) perifeerset neuropaatiat. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli ravieelselt ≥ 3 . raskusastme perifeerne neuropaatia. Ravi trastuzumabemtansiiniga tuleb ajutiselt lõpetada patsientidel, kellel esineb 3. või 4. raskusastme perifeerne neuropaatia, kuni sümptomid on taandunud või paranenud ≤ 2 . raskusastmeni. Patsiente tuleb pidevalt kliiniliselt jälgida neurotoksilisuse nähtude/sümptomite suhtes.

Abiainete naatriumisaldus

See ravimpreparaat sisaldab annuse kohta alla 1 mmol naatriumi (23 mg), st on praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

In vitro metabolismi uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et trastuzumabemtansiini koostisosa DM1 metaboliseerub peamiselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP3A5 vahendusel. Vältida tuleb trastuzumabemtansiini kasutamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, atazanaviir, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telitromütsiin ja vorikonasool), sest suurenedavad võivad DM1 ekspositsioon ja toksilisus. Kaaluda tuleb mõne muu ravimi kasutamist, mis ei inhibeeriks või inhibeeriks minimaalselt CYP3A4. Kui tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne kasutamine on vältimatu, tuleb võimalusel kaaluda trastuzumabemtansiin-ravi edasi lükkamist, kuni tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid ei leidu enam vereringes (vastab inhibiitorite ligikaudu 3 eliminatsiooni poolväärtusaja pikkusele ajale). Kui samaaegselt manustatakse tugevat CYP3A4 inhibiitorit ja ravi trastuzumabemtansiiniga ei saa edasi lükata, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad trastuzumabemtansiini saamise ajal ja 7 kuud pärast trastuzumabemtansiini viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Meespatsiendid või nende naissoost partnerid peavad samuti kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Trastuzumabemtansiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Trastuzumab (trastuzumabemtansiini koostisosa) võib rasedale manustatuna põhjustada lootekahjustust või loote surma. Turuletulekujärgselt on trastuzumabi saaval rasedatel kirjeldatud oligohüdrarnioni juhtusid, millest mõnesid on seostatud surmaga lõppenud loote kopsude hüpoplaasiaga. Loomkatsed maitansiiniga (mis on DM1-ga samasse maitansinoidide klassi kuuluv sarnane keemiline ühend) lubavad arvata, et trastuzumabemtansiini mikrotoobuleid inhibeeriv tsütotoksiline komponent DM1 on teratogeenne ja potentsiaalselt embrüotoksiline (vt lõik 5.3).

Trastuzumabemtansiini manustamine rasedatele ei ole soovitatav ning naisi tuleb enne rasestumist teavitada lootekahjustuse võimalusest. Naised, kes rasestuvad, peavad otsekohe ühendust võtma oma arstiga. Kui rase naine saab ravi trastuzumabemtansiiniga, on soovitatav hoolikas jälgimine erinevate spetsialistide osalusel.

Imetamine

Ei ole teada, kas trastuzumabemtansiin eritub rinnapiima. Kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima, millega võib kaasneda tõsiste kõrvaltoimete tekkeoht rinnapiimatoidul imikutel, peavad naised lõpetama rinnaga toitmise enne trastuzumabemtansiiniga ravi alustamist. Naised võivad rinnaga toitmist alustada 7 kuud pärast ravi lõppu.

Fertiilsus

Trastuzumabemtansiiniga ei ole reproduktiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Trastuzumabemtansiinil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kirjeldatud kõrvaltoimete (nagu väsimus, peavalu, pearinglus ja ähmane nägemine) mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele on teadmata. Patsientidel, kellel esinevad infusiooniga seotud reaktsioonid, ei ole soovitatav juhtida autot ega töötada masinatega kuni sümptomite taandumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes on trastuzumabemtansiini ohutust hinnatud 1871-l rinnanäärmevähiga patsiendil. Nendel patsientidel:

- kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed (> 0,5% patsientidest) olid hemorraagia, palavik, hingeldus, lihas-skeleti valu, trombotsütopeenia, kõhuvalu ja oksendamine.
- trastuzumabemtansiini kõige sagedasemad kõrvaltoimed ($\geq 25\%$) olid iiveldus, väsimus ja peavalu. Enamik kirjeldatud kõrvaltoimetest olid 1. või 2. raskusastme kõrvaltoimed.
- kõige sagedasemad Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldistele terminoloogilistele kriteeriumidele (NCI-CTCAE) vastavad ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimed (> 2%) olid trombotsütopeenia, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, aneemia, neutropeenia, väsimus, hüpokaleemia, lihas-skeleti valu ja hemorraagia.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 6 on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati 1871-l trastuzumabemtansiiniga ravitud patsiendil. Allpool on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis ja organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimeid kirjeldati toksilisuse hindamise NCI-CTCAE alusel.

Tabel 6 Trastuzumabemtansiiniga ravitud patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia, aneemia	Neutropeenia, leukopeenia	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus ravimi suhtes	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia		
Psühhiaatrilised häired	Unetus		
Närvisüsteemi häired	Perifeerne neuropaatia, peavalu	Pearinglus, maitsehäire, mäluhäired	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Silma kahjustused		Kuivsilmsus, konjunktiviit, ähmane nägemine, suurenenud pisaravool	
Südame häired		Vasaku vatsakese düsfunktsioon	
Vaskulaarsed häired	Hemorraagia	Hüpertensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks, köha, hingeldus		Pneumoniit (interstitsiaalne kopsuhaigus)
Seedetrakti häired	Stomatiit, kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, suukuivus, kõhuvalu	Düspepsia, igemete veritsus	
Maksa ja sapiteede häired			Hepatotoksilisus, maksapuudulikkus, nodulaarne regeneratiivne hüperplaasia, portaalhüpertensioon
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sügelus, juuste väljalangemine, küünte kahjustus, palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom, urtikaaria	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Lihaskoe valu, liigesvalu, lihasvalu		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus, palavik, astenia, külmavärinad	Perifeersed tursed	Süstekoha ekstravasatsioon
Uuringud	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Vere alkaalse fosfataasi tõus	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Infusiooniga seotud reaktsioonid	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside (ASAT/ALAT) aktiivsuse suurenemine

Kliinilistes uuringutes on trastuzumabemtansiini kasutamisel täheldatud seerumi transaminaaside aktiivsuse (1.-4. raskusastme) suurenemist (vt lõik 4.4). Transaminaaside aktiivsuse tõus oli üldjuhul mööduv. Täheldatud on trastuzumabemtansiini kumulatiivset toimet transaminaasidele, mis üldjuhul taandus ravi lõpetamise järgselt. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist kirjeldati 24,2%-l kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest. 3. või 4. raskusastme ASAT ja ALAT aktiivsuse suurenemist kirjeldati vastavalt 4,2%-l ja 2,7%-l patsientidest ning see tekkis tavaliselt esimeste ravitsükli (1...6) ajal. Üldiselt ei seostatud ≥ 3 . raskusastme maksa häireid halvema kliinilise ravitulemusega; järgnevad kontrollitud väärtused näitasid enamasti paranemist vahemikeni, mis lubasid patsiendil jätkata uuringus osalemist ja uuritavat ravi samas või vähendatud annuses. Ei täheldatud seost trastuzumabemtansiini ekspositsiooni (AUC), trastuzumabemtansiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}), trastuzumabi koguekspositsiooni (AUC) või DMI C_{max} väärtuste ning

transaminaaside aktiivsuse suurenemise vahel. Annuse muutmise juhised transaminaaside aktiivsuse tõusu korral vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Vasaku vatsakese düsfunktsioon

Vasaku vatsakese düsfunktsiooni kirjeldati 2,2%-l trastuzumabemtansiini kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest. Enamikel juhtudel oli tegemist vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) asümptomaatilise 1. või 2. raskusastme langusega. 3. või 4. raskusastme langust kirjeldati 0,4%-l patsientidest. Täiendav LVEF jälgimine on soovitatav patsientide puhul, kellel LVEF on $\leq 45\%$ (spetsiifilised annuse muutmise juhised vt tabel 5 lõigus 4.2).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioone iseloomustab üks või mitu järgnevalt loetletud sümptomit: õhetus, külmavärinad, palavik, hingeldus, hüpotensioon, vilistav hingamine, bronhospasm ja tahhükardia. Infusiooniga seotud reaktsioone kirjeldati 4,0%-l trastuzumabemtansiini kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest, kelle seas täheldati kuut 3. raskusastme ja mitte ühtegi 4. raskusastme reaktsiooni. Infusiooniga seotud reaktsioonid taandusid mõne tunni kuni päeva jooksul pärast infusiooni lõppu. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud seost annusega. Annuse muutmise juhised infusiooniga seotud reaktsioonide korral vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioone kirjeldati 2,6%-l trastuzumabemtansiini kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest, kelle seas täheldati ühte 3. raskusastme ja ühte 4. raskusastme reaktsiooni. Üldiselt olid enamik ülitundlikkusreaktsioone kerge või keskmise raskusega ning taandusid peale ravi. Annuse muutmise juhised ülitundlikkusreaktsioonide korral vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Verejooks

Kliinilistes uuringutes oli raskete (≥ 3 . raskusastme) hemorraagiliste kõrvaltoimete esinemissagedus kõikide trastuzumabemtansiiniga ravitud patsientide seas 2,2%. Mõnede täheldatud juhtude puhul esines patsientidel trombotsütopeenia või nad said lisaks hüübimisvastast või antitrombootilist ravi; teistel teadaolevad täiendavad riskifaktorid puudusid. Täheldatud on surmaga lõppenud verejookse.

Trombotsütopeenia

Trombotsütopeeniat ehk trombotsüütide arvu langust kirjeldati 24,9%-l trastuzumabemtansiini kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest ning see oli kõige sagedasem ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoime (2,6%). Enamikul patsientidest esines 1. või 2. raskusastme trombotsütopeenia ($\geq 50000/\text{mm}^3$), kus madalaim tase esines 8. päeval ja mis üldjuhul taandus järgmise plaanipärase annuse ajaks raskusastmeni 0 või 1 ($\geq 75000/\text{mm}^3$). Kliinilistes uuringutes oli trombotsütopeenia esinemissagedus ja raskus suurem Aasia päritolu patsientidel. Rassist sõltumata oli 3. või 4. raskusastme trombotsütopeenia ($< 50000/\text{mm}^3$) esinemissagedus trastuzumabemtansiini saanud patsientide seas 8,7%. Annuse muutmise juhised trombotsütopeenia korral vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Immunogeensus

Nagu kõikide terapeutiliste valkude puhul, on võimalik immuunreaktsiooni teke trastuzumabemtansiini suhtes. Kokku 836 patsienti kuuest kliinilisest uuringust testiti korduvalt ravimivastaste antikehade suhtes. Pärast annustamist oli 5,3%-l (44/836) patsientidest trastuzumabemtansiini vastaste antikehade leid positiivne ühel või enamal annusejärgsel ajamomendil. Trastuzumabemtansiini vastaste antikehade kliiniline tähtsus on veel teadmata.

Ekstrasvasatsioon

Trastuzumabemtansiini kliinilistes uuringutes on täheldatud ekstrasvasatsiooni tagajärjel tekkinud reaktsioone. Need reaktsioonid olid tavaliselt kerged või mõõdukad ja nendeks olid punetus, hellus, nahaärritus, valu või turse infusioonikohas. Neid reaktsioone on sagedamini täheldatud 24 infusioonijärgse tunni jooksul. Trastuzumabemtansiini ekstrasvasatsiooni spetsiifiline ravi on praegu teadmata.

Laboratoorsed kõrvalekalded

Tabelis 7 on toodud laboratoorsed kõrvalekalded, mida täheldati kliinilises uuringus TDM4370g/BO21977 trastuzumabemtansiiniga ravitud patsientidel.

Tabel 7 Uuringus TDM4370g/BO21977 trastuzumabemtansiiniga ravitud patsientidel täheldatud laboratoorsed kõrvalekalded

Näitaja	Trastuzumabemtansiin		
	Kõik raskusastmed (%)	Raskusaste 3 (%)	Raskusaste 4 (%)
Maksanäitajad			
Bilirubiinisalduse suurenemine	21	< 1	0
ASAT aktiivsuse suurenemine	98	8	< 1
ALAT aktiivsuse suurenemine	82	5	< 1
Hematoloogilised näitajad			
Trombotsüütide arvu langus	85	14	3
Hemoglobiinisalduse langus	63	5	1
Neutrofiilide arvu langus	41	4	< 1
Kaalium			
Kaaliumisisalduse langus	35	3	<1

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Trastuzumabemtansiini üleannustamise korral teadaolev antidoot puudub. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi. Trastuzumabemtansiini kasutamisel on kirjeldatud üleannustamise juhtusid, millest enamiku puhul tekkis trombotsütopeenia; esinenud on ka üks surmajuhtum. Surmaga lõppenud juhul sai patsient valesi trastuzumabemtansiini annuses 6 mg/kg ja ta suri ligikaudu 3 nädalat pärast üleannustamist; põhjuslikku seost trastuzumabemtansiiniga kindlaks ei tehtud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC14

Toimemehhanism

Kadcyla (trastuzumabemtansiin) on HER2 vastu suunatud antikeha ja ravimi konjugaat, mis sisaldab trastuzumabi (inimesele omaseks muudetud HER2-vastane IgG1), mis on kovalentselt seotud mikrotoubulite inhibiitori DM1-ga (maitansiini derivaat) stabiilse tioeeter-linkeri MCC (4-[N-maleimidometüül]tsükloheksaan-1-karboksülaad) kaudu. Emtansiin tähistab MCC-DM1 kompleksi. Iga trastuzumabi molekuliga on konjugeeritud keskmiselt 3,5 DM1 molekuli.

DM1 konjugatsioon trastuzumabiga tagab tsütotoksilise aine selektiivsuse HER2 üleekspressiooniga kasvajakudede suhtes, suurendades seeläbi DM1 rakusisest transporti otse pahaloomulistesse

rakkudesse. Pärast HER2-ga seandumist läbib trastuzumabemtansiin retseptorite vahendatud internalisatsiooni ning järgneva lüsosomaalse lagundamise, mille tagajärjel vabanevad DM1 sisaldavad tsütotoksilised kataboliidid (põhiliselt lüsiin-MCC-DM1).

Trastuzumabemtansiinil on nii trastuzumabi kui DM1 toimemehhanism:

- Trastuzumabemtansiin seondub sarnaselt trastuzumabiga HER2 ekstratsellulaarse domeeni (ECD) domeeniga IV, samuti Fcγ retseptorite ja komplement C1q-ga. Lisaks inhibeerib trastuzumabemtansiin sarnaselt trastuzumabiga HER2 ECD vabanemist, inhibeerib signaali ülekannet läbi fosfatidüülinoositol 3-kinaasi (PI3-K) raja ning vahendab antikeha-sõltuvat rakulist tsütotoksilisust HER2 üleekspressiooniga inimese rinnanäärmevähi rakkudes.
- Trastuzumabemtansiini tsütotoksiline komponent DM1 seondub tubuliiniga. Inhibeerides tubuliini polümeerisatsiooni, põhjustavad nii DM1 kui trastuzumabemtansiin rakutsükli seiskuse rakutsükli G2/M faasis, mis lõpptulemusena viib apoptootilise rakusurmani. *In vitro* tsütotoksilisuse analüüside tulemused näitavad, et DM1 on 20...200 korda tugevama toimega kui taksaanid ja vinka-alkaloidid.
- MCC linkeri eesmärk on piirata DM1 süsteemset vabanemist ja suurendada selle suunatud transporti, mida näitab vaba DM1 väga madal tase plasmas.

Kliiniline efektiivsus

TDM4370g/BO21977

III faasi randomiseeritud, mitmekeskuselises, rahvusvahelises avatud kliinilises uuringus osalesid HER2-positiivse mitteresetseeritava lokaalselt kauglearenenud rinnanäärmevähi või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid, kes olid eelnevalt saanud taksaani või trastuzumabi sisaldavat ravi, kaasa arvatud patsiendid, kes said eelnevalt trastuzumabi ja taksaani adjuvantravina ning kellel tekkis retsidiiv adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu. Kaasati ainult patsiendid, kelle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime oli 0 või 1. Enne uuringusse kaasamist kesklorabis analüüsitud rinnanäärmevähi proovid pidid olema HER2-positiivsed, mida määratleti kui IHC skoori 3+ või HER2 geeni amplifikatsiooni ISH meetodil. Ravielsesed patsiendi ja kasvaja tunnused olid ravigruppide vahel hästi tasakaalus. Ravitud ajumetastaasidega patsiendid olid uuringusse kaasamiseks sobilikud juhul, kui nad ei vajanud sümptomaatilist ravi.

Trastuzumabemtansiini gruppi randomiseeritud patsientide keskmine vanus oli 53 aastat, enamik patsiente olid naised (99,8%) ja valge rassi esindajad (72%) ning 57%-l oli östrogenretseptor- ja/või progesteronretseptor-positiivne haigus. Uuringus võrreldi trastuzumabemtansiini ohutust ja efektiivsust lapatiniibi pluss kapetsitabiiniga. Trastuzumabemtansiini või lapatiniibi pluss kapetsitabiini saama randomiseeriti kokku 991 patsienti järgmiselt:

- Trastuzumabemtansiini grupp: trastuzumabemtansiin 3,6 mg/kg veenisiseselt 30...90 minuti jooksul 21-päevase tsükli 1. päeval
- Kontrollgrupp (lapatiniib pluss kapetsitabiin): lapatiniib 1250 mg/päevas suu kaudu üks kord ööpäevas 21-päevase tsükli jooksul pluss kapetsitabiin 1000 mg/m² suu kaudu kaks korda ööpäevas 21-päevase tsükli 1.-14. päeval

Uuringu esmased efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), mida hindas sõltumatu hindamiskomisjon (*independent review committee*, IRC), ja üldine elulemus (*overall survival*, OS) (vt tabel 8 ja joonised 1...2).

Kliinilise uuringu vältel hinnati ka aega sümptomite progresseerumiseni, mida määratleti kui FACT-B QoL (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life*) küsimustiku TOI-B (*Trials Outcome Index-Breast*) alamskaala skoori 5-punktilist langust. TOI-B muutus 5 punkti võrra loetakse kliiniliselt oluliseks. Kadcyla pikendas patsientide poolt teatatud sümptomite

progresseerumise aega 7,1 kuud võrreldes 4,6 kuuga kontrollrühmas (riski suhtarv 0,796 (0,667, 0,951); p väärtus 0,0121). Andmed on pärit avatud uuringust ja kindlaid järeldusi ei saa teha.

Tabel 8 Efektiivsuse kokkuvõtte uuringust TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatiniiib + kapetsitabiin n = 496	Trastuzumab- emtansiin n = 495
Esmased tulemusnäitajad		
IRC poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS)		
Haiguse progressiooniga patsientide arv (%)	304 (61,3%)	265 (53,5%)
PFS-i keskmine kestus (kuud)	6,4	9,6
Riski suhtarv (stratifitseeritud*)	0,650	
Riski suhtarvu 95% CI	(0,549, 0,771)	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud*)	< 0,0001	
Üldine elulemus (OS)**		
Surnud patsientide arv (%)	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Elulemuse keskmine kestus (kuud)	25,1	30,9
Riski suhtarv (stratifitseeritud*)	0,682	
Riski suhtarvu 95% CI	(0,548, 0,849)	
p-väärtus (logaritmiline astaktest*)	0,0006	
Põhilised teised tulemusnäitajad		
Uuriija poolt hinnatud PFS		
Haiguse progressiooniga patsientide arv (%)	335 (67,5%)	287 (58,0%)
PFS-i keskmine kestus (kuud)	5,8	9,4
Riski suhtarv (95% CI)	0,658 (0,560, 0,774)	
p-väärtus (logaritmiline astaktest*)	<0,0001	
Objektiivse ravivastuse määr (ORR)		
Mõõdetava haigusega patsiendid	389	397
OR-iga patsientide arv (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Erinevus (95% CI)	12,7% (6,0, 19,4)	
p-väärtus (Mantel-Haenszeli hii-ruut test*)	0,0002	
Objektiivse ravivastuse kestus (kuud)		
OR-iga patsientide arv	120	173
95% CI mediaan	6,5 (5,5, 7,2)	12,6 (8,4, 20,8)

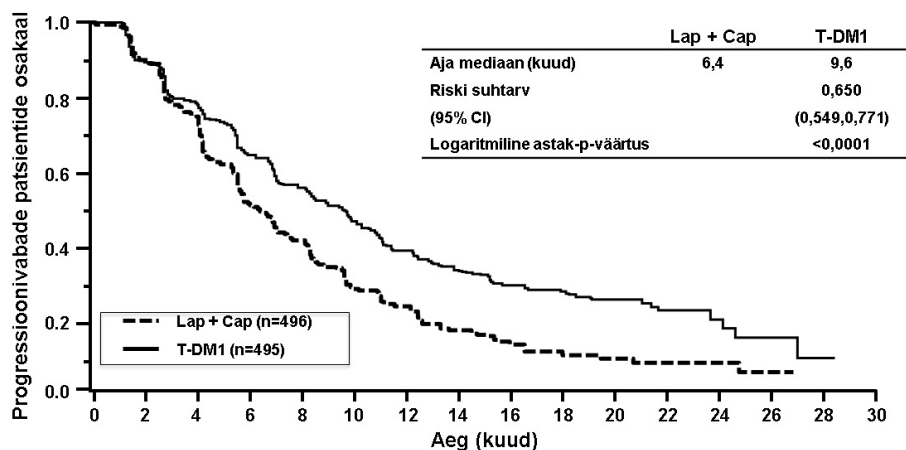
OS: üldine elulemus; PFS: progressioonivaba elulemus; ORR: objektiivse ravivastuse määr; OR: objektiivne ravivastus; IRC: sõltumatu hindamiskomisjon; HR: riski suhtarv; CI: usaldusvahemik

* Stratifitseeritud maailma piirkonna (Ameerika Ühendriigid, Lääne-Euroopa, muu), lokaalselt kauglearenenud või metastaatilise haiguse tõttu eelnevalt saadud keemiaravi skeemide arvu (0...1 vs > 1) ning vistseraalse vs mittevistseraalse haiguse järgi.

** Üldise elulemuse vaheanalüüs viidi läbi siis, kui oli täheldatud 331 juhtumit. Kuna efektiivsuse piir ületati selles analüüsis, loetakse see lõplikuks analüüsiks.

Soodsat ravitulemust täheldati patsientide alagrupis, kellel oli tekkinud retsiidiiv 6 kuu jooksul pärast adjuvantravi lõppu ja kes ei olnud eelnevalt saanud süsteemset vähivastast ravi metastaatilise haiguse tõttu (n=118); PFS-i ja OS-i riski suhtarvud olid vastavalt 0,51 (95% CI: 0,30, 0,85) ja 0,61 (95 CI: 0,32, 1,16). PFS ja OS mediaan trastuzumabemtansiini grupis oli vastavalt 10,8 kuud ja mitte saavutatud, võrreldes vastavalt 5,7 kuu ja 27,9 kuuga lapatiniibi pluss kapetsitabiini grupis.

Joonis 1 IRC poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver

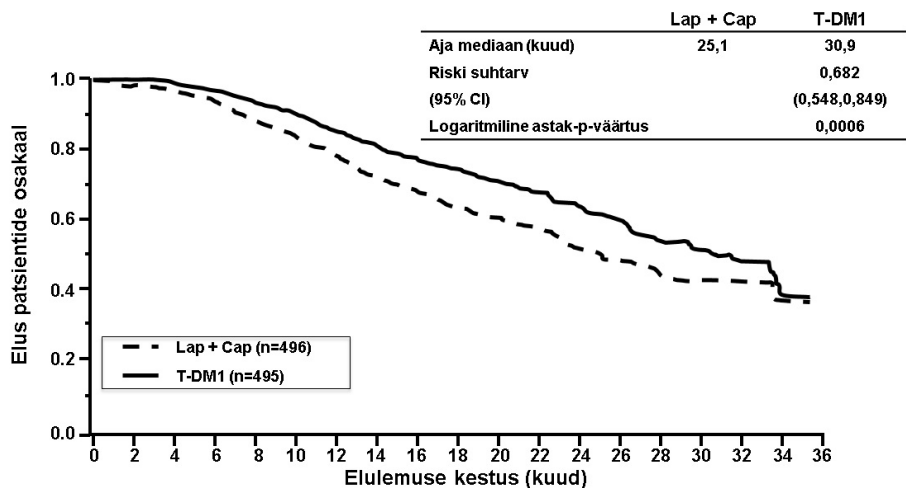


Ohustatute arv:

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

T-DM1: trastuzumabemtansiin; Lap: lapatiniib; Cap: kapetsitabiin; IRC: sõltumatu hindamiskomisjon.
Riski suhtarv leitakse stratifitseeritud Cox'i mudeli põhjal, p-väärtus leitakse stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal.

Joonis 2 Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver



Ohustatute arv:

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: trastuzumabemtansiin; Lap: lapatiniib; Cap: kapetsitabiin.
Riski suhtarv leitakse stratifitseeritud Cox'i mudeli põhjal, p-väärtus leitakse stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal.

Uuringus TDM4370g/BO21977 täheldati trastuzumabemtansiini järjekindlat soodsat ravitoimet enamikes eelnevalt määratletud alagruppides, mis toetab üldise tulemuse stabiilsust. Hormoonretseptor-negatiivse haigusega patsientide alagrupis (n=426) oli PFS-i ja OS-i riski suhtarv vastavalt 0,56 (95% CI: 0,44, 0,72) ja 0,75 (95% CI: 0,54, 1,03). Hormoonretseptor-positiivse haigusega patsientide alagrupis (n=545) oli PFS-i ja OS-i riski suhtarv vastavalt 0,72 (95% CI: 0,58, 0,91) ja 0,62 (95% CI: 0,46, 0,85).

Mittemõõdetava haigusega patsientide alagrupis (n=205) oli IRC hinnangu põhjal PFS-i ja OS-i riski suhtarv vastavalt 0,91 (95% CI: 0,59, 1,42) and 0,96 (95% CI: 0,54, 1,68). 65-aastaste või vanemate (n=138 üle mõlema uuringurühma) oli PFS-i ja OS-i riski suhtarv vastavalt 1,06 (95% CI: 0,68, 1,66) ja 1,05 (95% CI: 0,58, 1,91). 65...74-aastastel patsientidel (n=113) oli IRC hinnangu põhjal PFS-i ja OS-i riski suhtarv vastavalt 0,88 (95% CI: 0,53, 1,45) and 0,74 (95% CI: 0,37, 1,47). 75-aastastel või vanematel patsientidel oli IRC hinnangu põhjal PFS-i ja OS-i riski suhtarv vastavalt 3,51 (95% CI: 1,22, 10,13) and 3,45 (95% CI: 0,94, 12,65). 75-aastaste või vanemate patsientide alagrupis ei täheldatud soodsat toimet PFS-i ja OS-i osas, kuid grupp oli liiga väike (n=25) lõplike järelduste tegemiseks.

Üldise elulemuse kirjeldava jätkuanalüüsi põhjal oli riski suhtarv 0,75 (95% CI 0,64; 0,88). Üldise elulemuse mediaankestus trastuzumabemtansiini rühmas oli 29,9 kuud ja lapatiniibi pluss kapetsitabiini rühmas 25,9 kuud. Üldise elulemuse kirjeldava jätkuanalüüsi ajal oli kokku 27,4% lapatiniibi pluss kapetsitabiini rühma patsientidest üle läinud trastuzumabemtansiini rühma. Sensitiivsusanalüüsi põhjal, mis tsenseeris patsiente ravivahetuse ajal, oli riski suhtarv 0,69 (95% CI 0,59; 0,82). Selle kirjeldava jätkuanalüüsi tulemused on kooskõlas kinnitava OS-i analüüsiga.

TDM4450g

Randomiseeritud, mitmekeskuselises, avatud II faasi uuringus võrreldi trastuzumabemtansiini ja trastuzumabi pluss dotsetakseeli toimeid HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel, kes ei olnud saanud metastaatilise haiguse eelnevat keemiaravi. Patsiendid randomiseeriti saama trastuzumabemtansiini 3,6 mg/kg veenisiseselt iga 3 nädala järel (n = 67) või trastuzumabi 8 mg/kg veenisisesel küllastusannusena, millele järgnes 6 mg/kg veenisisesene manustamine iga 3 nädala järel koos dotsetakseeli 75...100 mg/m² annuse veenisisesel manustamisega iga 3 nädala järel (n = 70).

Esmane tulemusnäitaja oli uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS). Keskmine PFS oli 9,2 kuud trastuzumabi pluss dotsetakseeli grupis ja 14,2 kuud trastuzumabemtansiini grupis (riski suhtarv 0,59; p = 0,035); järelkontroll kestis mõlemas grupis keskmiselt ligikaudu 14 kuud. Objektiivse ravivastuse määr (ORR) oli trastuzumabi pluss dotsetakseeli grupis 58,0% ja trastuzumabemtansiini grupis 64,2%. Ravivastuse kestuse mediaani trastuzumabemtansiini grupis ei saavutatud; kontrollgrupis oli see 9,5 kuud.

TDM4374g

Ühe uuringugrupiga avatud II faasi uuringus hinnati trastuzumabemtansiini toimeid HER2-positiivse ravimatu lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. Kõik patsiendid said eelnevalt HER2-vastast ravi (trastuzumab ja lapatiniib) ning keemiaravi (antratsükliin, taksaan ja kapetsitabiin) neoadjuvant- või adjuvantravina lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse korral. Ükskõik millisel nimetatud juhul saadud vähivastaste ravimite keskmine arv oli 8,5 (vahemik 5...19) ja metastaatilise haiguse korral 7,0 (vahemik 3...17), sh kõik rinnanäärmevähi raviks ette nähtud ravimid.

Patsiendid (n = 110) said 3,6 mg/kg trastuzumabemtansiini veenisiseselt iga 3 nädala järel kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Põhilised efektiivsuse analüüsid olid ORR sõltumatu radioloogilise hinnangu alusel ja objektiivse ravivastuse kestus. ORR oli 32,7% (95% CI: 24,1, 42,1), ravile reageerinuid n = 36, nii IRC kui uurija hinnangul. IRC hinnatud ravivastuse kestuse mediaani ei saavutatud (95% CI, 4,6 kuud mittehinnatavani).

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama trastuzumabemtansiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnanäärmevähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Trastuzumabemtansiini manustatakse veenisiseselt. Muid manustamisteid ei ole uuritud.

Jaotumine

Uuringus TDM4370g/BO21977 osalenud patsientidel, kes said 3,6 mg/kg trastuzumabemtansiini veenisiseselt iga 3 nädala järel, oli trastuzumabemtansiini keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{max}) 83,4 (\pm 16,5) μ g/ml. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli pärast veenisest manustamist trastuzumabemtansiini tsentraalne jaotusruumala 3,13 l, mis on ligilähedane plasmamahuga.

Biotransformatsioon (trastuzumabemtansiin ja DM1)

Arvatakse, et trastuzumabemtansiin läbib dekonjugatsiooni ja katabolismi proteolüüsi teel tsellulaarsetes lüsoosoomides.

In vitro metabolismi uuringud inimese maksa mikroosoomidega näitavad, et trastuzumabemtansiini väikesemolekuliline koostisosa DM1 metaboliseerub peamiselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP3A5 vahendusel. DM1 ei inhibeerinud põhilisi CYP450 ensüüme *in vitro*. Inimese plasmas leiti väikestes kogustes trastuzumabemtansiini kataboliite MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 ja DM1. *In vitro* oli DM1 P-glükoproteiini (P-gp) substraat.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli pärast trastuzumabemtansiini veenisest manustamist HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidele trastuzumabemtansiini kliirens 0,68 l/päevas ja eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) ligikaudu 4 päeva. Veeniinfusiooni korral manustamisel iga 3 nädala järel trastuzumabemtansiini kuhjumist ei täheldatud.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal loeti trastuzumabemtansiini farmakokineetiliste näitajate suhtes statistiliselt olulisteks kaasmuutujateks kehakaalu, albumiini, haiguskollete pikima läbimõõdu summat RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral) alusel, HER2 vabanenud ekstratsellulaarset domeeni (ECD), ravieelset trastuzumabi kontsentratsiooni ja aspartaataminotransferaasi (AST). Kuid nende kaasmuutujate toime ulatus trastuzumabemtansiini ekspositsioonile lubab arvata, et nendel kaasmuutujatel ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulist mõju trastuzumabemtansiini ekspositsioonile. Lisaks näitas uuriv analüüs, et kaasmuutujate (st neerufunktsioon, rass ja vanus) mõju kogu trastuzumabi ja DM1 farmakokineetikale oli piiratud ning ei olnud kliiniliselt oluline. Mittekliinilistes uuringutes eritusid trastuzumabemtansiini kataboliidid (sh DM1, Lys-MCC-DM1 ja MCC-DM1) peamiselt sapiga ja minimaalses koguses uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Iga 3 nädala järel veenisiseselt manustatud trastuzumabemtansiinil oli lineaarne farmakokineetika annusevahemikus 2,4...4,8 mg/kg; patsientidel, kes said annuseid \leq 1,2 mg/kg, täheldati kiiremat kliirensit.

Eakad patsiendid

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et vanus ei mõjutanud trastuzumabemtansiini farmakokineetikat. Trastuzumabemtansiini farmakokineetika ei erinenud oluliselt < 65-aastaste ($n = 577$), 65...75-aastaste ($n = 78$) ja üle 75-aastaste patsientide ($n = 16$) vahel.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole farmakokineetika uuringut läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et kreatiniini kliirens ei mõjuta trastuzumabemtansiini farmakokineetikat. Kerge (kreatiniini kliirens CLcr 60...89 ml/min, $n = 254$) või mõõduka (CLcr 30...59 ml/min, $n = 53$) neerukahjustusega patsientidel oli trastuzumabemtansiini farmakokineetika sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (CLcr \geq 90 ml/min, $n = 361$) täheldatuga. Raske

neerukahjustusega (CL_{cr} 15...29 ml/min) patsientidelt saadud farmakokineetilised andmed on vähesed (n = 1), mistõttu soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Maksakahjustus

DM1 ja DM1 sisaldavate kataboliitide eliminatsioon toimub peamiselt maksa kaudu.

Trastuzumabemtansiini ja DM1 sisaldavate kataboliitide farmakokineetikat on hinnatud pärast 3,6 mg/kg trastuzumabemtansiini manustamist normaalse maksafunktsiooni (n=10) ning kerge (Child-Pugh A; n=10) ja mõõduka (Child-Pugh B; n=8) maksakahjustusega metastaatilise HER2+ rinnanäärmevähiga patsientidele.

- DM1 ja DM1 sisaldavate kataboliitide (Lys-MCC-DM1 ja MCC-DM1) plasmakontsentratsioonid olid madalad ning võrreldavad maksakahjustusega ja maksakahjustuseta patsientidel.
- 1. tsükli ajal olid trastuzumabemtansiini süsteemse ekspositsiooni (AUC) väärtused kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel vastavalt ligikaudu 38% ja 67% madalamad kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel. Pärast korduvat manustamist jäi 3. tsükli ajal trastuzumabemtansiini ekspositsioon (AUC) kerge või mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel normaalse maksafunktsiooniga patsientidel täheldatuga samasse vahemikku.

Raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass C) ei ole trastuzumabemtansiini kasutamist uuritud.

Muud patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et rassist ei tundu olevat mõju trastuzumabemtansiini farmakokineetikale. Kuna enamik trastuzumabemtansiini kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest olid naised, ei ole soo mõju trastuzumabemtansiini farmakokineetikale nõuetekohaselt hinnatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogia ja/või farmakoloogia loomadel

Trastuzumabemtansiini manustamine oli hästi talutav rottidel ja ahvidel annustes kuni vastavalt 20 ja 10 mg/kg, mis mõlema liigi puhul vastab 2040 µg-le DM1/m², mis on ligikaudu samaväärne trastuzumabemtansiini kliiniliselt kasutatava annusega patsientidel. GLP toksilisuse uuringutes, välja arvatud pöördumatu perifeersete aksonite kahjustus (täheledatai ainult ahvidel ≥ 10 mg/kg annuse kasutamisel) ja reproduktiivorganite kahjustus (täheledatai ainult rottidel 60 mg/kg annuse kasutamisel), tuvastati mõlema loomumudeli puhul annusest sõltuvate toksiliste toimete osaline või täielik pöördumine. Põhilised toksilisuse sihtorganid olid maks (maksaeensüümide aktiivsuse suurenemine) ≥ 20 mg/kg ja ≥ 10 mg/kg annuste puhul, luuüdi (trombotsüütide ja leukotsüütide arvu langus)/vereloome ≥ 20 mg/kg ja ≥ 10 mg/kg annuste puhul ning lümfoidorganid ≥ 20 mg/kg ja ≥ 3 mg/kg annuste puhul vastavalt rottidel ja ahvidel.

Mutageensus

DM1 oli aneugeenne või klastogeenne *in vivo* ühekordse annuse luuüdi mikrotoomade testis rottidel ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid võrreldavad DM1 keskmiste maksimaalsete kontsentratsioonidega trastuzumabemtansiini saanud inimestel. DM1 ei olnud mutageenne *in vitro* bakteriaalses pöördmutatsiooni (Ames) testis.

Fertiilsuse häired ja teratogeensus

Trastuzumabemtansiiniga ei ole spetsiaalseid fertiilsuse uuringuid läbi viidud. Kuid üldiste toksilisuse loomkatsete tulemuste põhjal on oodata ebasoodsat toimet fertiilsusele.

Trastuzumabemtansiiniga ei ole loomadel spetsiaalseid embrüo/loote arengu uuringuid läbi viidud. Trastuzumabi arengutoksilisus on tuvastatud kliinilise kasutamise käigus, kuigi seda ei prognoositud mittekliinilises uuringud. Lisaks on maitansiini arengutoksilisus tuvastatud mittekliinilistes uuringutes, mis lubab arvata, et trastuzumabemtansiini mikrotoobuleid inhibeeriv tsütotoksiline maitansinoid-komponent DM1 on sarnaselt teratogeenne ja potentsiaalselt embrüotoksiline.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Merevaikhape
Naatriumhüdroksiid
Sahharoos
Polüsorbaat 20

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada või lahjendada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Lahustamiseks või lahjendamiseks ei tohi kasutada glükoosi (5%) lahust, sest see põhjustab valgu agregatsiooni.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Infusioonilahuse kontsentraat

Infusioonilahuse kontsentraadi kasutusaegne keemilisfüüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb preparaat kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, võib kontsentraati hoida kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C eeldusel, et lahus on valmistatud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Selle aja möödudes tuleb lahus hävitada.

Lahjendatud infusioonilahus

Manustamiskõlblikuks muudetud Kadcyla lahus, mis on lahjendatud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust või naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) infusioonilahust sisaldavates infusioonikottides, on stabiilne kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C eeldusel, et lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Lahuse säilitamisel võib täheldada võõrosakesi, kui lahjendamiseks on kasutatud 0,9% naatriumkloriidi (vt lõik 6.6).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahustamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kadcyla 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Kadcyla on pakendatud 15 ml (100 mg) I tüüpi klaasist viaali, mis on suletud fluorovaiguga lamineeritud halli butüülkummist korki, alumiiniumsulguri ja valge plastmassist eemaldatava kattega.

Pakendis on 1 viaal.

Kadcyla 160 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Kadcyla on pakendatud 20 ml (160 mg) I tüüpi klaasist viaali, mis on suletud fluorovaiguga lamineeritud halli butüülkummist korki, alumiiniumsulguri ja punakaslilla plastmassist eemaldatava kattega.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Järgida tuleb vajalikke aseptika ning kemoterapeutikumide valmistamise protseduurinõudeid.

Kadcyla infusioonilahuse kontsentradi tuleb lahjendada polüvinüülkloriidist (PVC) või lateksi ja PVC-vabast polüolefiinist infusioonikottides.

Kui infusioonilahuse kontsentradi lahjendatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega, peab infusiooni ajal kasutama 0,20- või 0,22-mikronilist süsteemisest polüetersulfoon (PES)filtrit.

Ravimpreparaadi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketilt, et valmistatav ravimpreparaat on Kadcyla (trastuzumabemansiin), mitte Herceptin (trastuzumab).

Pulbri lahustamise juhised

- 100 mg trastuzumabemansiini viaal: steriilse süstlaga süstida aeglaselt viaali 5 ml steriilset süsteveet.
- 160 mg trastuzumabemansiini viaal: steriilse süstlaga süstida aeglaselt viaali 8 ml steriilset süsteveet.
- Pöörata viaali ettevaatlikult, kuni pulber on täielikult lahustunud. Mitte loksutada.

Saadud lahust tuleb visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Lahuses ei tohi olla nähtavaid osakesi, see peab olema selge või kergelt opalestseeruv. Lahuse värvus peab olema värvitust kahvatupruunini. Mitte kasutada, kui lahuses on nähtavaid osakesi, lahus on hägune või selle värvus on muutunud.

Lahjendamise juhised

Määrata kindlaks kontsentradi kogus, mis on vajalik annuse 3,6 mg trastuzumabemansiini/kg kehakaalu kohta saamiseks (vt lõik 4.2):

$$\text{Kogus (ml)} = \frac{\text{Manustatav koguanus (kehakaal (kg) x annus (mg/kg))}}{20 \text{ (mg/ml, kontsentradi kontsentratsioon)}}$$

Vajalik kogus lahust tuleb viaalst eemaldada ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) infusioonilahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust. Glükoosi (5%) lahust kasutada ei tohi (vt lõik 6.2). Naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) infusioonilahust võib kasutada ilma polüetersulfoon (PES) 0,20- või 0,22-µm süsteemisese filtrita. Kui kasutatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust, tuleb kasutada 0,20- või

0,22-mikronilist süsteemisest polüetersulfoon(PES)filtrit. Pärast infusioonilahuse valmistamist tuleb see kohe manustada. Mitte lasta külmuda ega loksutada infusioonilahust säilitamise ajal.

Hävitamine

Manustamiskõlblikuks muudetud preparaat ei sisalda säilitusaineid ning on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud ülejääk tuleb hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. november 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Šveits

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja kooskõlastab Kadcyła teavitusematerjali ja kommunikatsioonikava sisu ja formaadi liikmesriigi pädeva asutusega enne Kadcyła turuletulekut igas liikmesriigis.

Müügiloa hoidja tagab, et paralleelselt Kadcylya turuletulekuga antakse kõikidele tervishoiutöötajatele, kes võivad Kadcylya't ja/või Herceptin'i välja kirjutada, väljastada või manustada, tervishoiutöötaja teavituspakett, mis sisaldab järgmist:

- Kadcylya ravimi omaduste kokkuvõte
- Teave tervishoiutöötajale

Tervishoiutöötajale mõeldud teave sisaldab järgmisi põhisõnumeid:

1. Kadcylya ja Herceptin on kaks väga erinevat ravimpreparaati, mis sisaldavad erinevaid toimeaineid ja mida ei tohi kunagi üksteise asemel kasutada. Kadcylya EI ole Herceptin'i geneeriline preparaat ning sellel on erinevad omadused, näidustused ja annus.
2. Kadcylya on antikeha ja ravimi konjugaat, mis sisaldab inimesele omaseks muudetud HER2-vastast IgG1 antikeha trastuzumabi ja mikrotoubuleid inhibeerivat maitansinoidi DM1.
3. Kadcylya't ei tohi asendada ega kombineerida Herceptin'iga.
4. Kadcylya't ei tohi manustada kombinatsioonis kemoterapiaga.
5. Kadcylya't ei tohi manustada suuremates annustes kui 3,6 mg/kg üks kord iga 3 nädala järel.
6. Kui Kadcylya'le on väljastatud elektrooniline retsept (digiretsept), on tähtis veenduda, et välja kirjutatud ravimpreparaat on trastuzumabemtansiin ja mitte trastuzumab.
7. Kadcylya väljakirjutamisel, infusioonilahuse valmistamisel ja ravimi manustamisel patsientidele tuleb kasutada nii väljamõeldud nimetust (Kadcylya) kui ka täispikka mittekaubanduslikku nimetust (trastuzumabemtansiin) ning need kinnitada. Tuleb üle kontrollida, kas mittekaubanduslik nimetus on trastuzumabemtansiin.
8. Ravimpreparaadi kasutusvigade vältimiseks on tähtis tutvuda ravimi omaduste kokkuvõttega ning kontrollida karbilt ja viaali etiketilt, kas valmistatav ja manustatav ravimpreparaat on Kadcylya, mitte Herceptin.
9. Kadcylya ja Herceptin'i põhiliste erinevuste kirjeldus seoses näidustuse, annuse, manustamise ja pakendi erinevustega.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kadcyla 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumabemtansiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks infusioonilahuse kontsentradi pulbri vial sisaldab 100 mg trastuzumabemtansiini. Pärast lahustamist sisaldab üks 5 ml lahusega vial 20 mg/ml trastuzumabemtansiini.

3. ABIAINED

Merevaikhape, naatriumhüdroksiid, sahharoos, polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
Üks 100 mg vial

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne infusioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

Manustada tsütotoksiliste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C)

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/885/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kadcyla 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumabemtansiin
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne infusioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kadcyla 160 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumabemtansiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks infusioonilahuse kontsentradi pulbri vial sisaldab 160 mg trastuzumabemtansiini. Pärast lahustamist sisaldab üks 8 ml lahusega vial 20 mg/ml trastuzumabemtansiini.

3. ABIAINED

Merevaikhape, naatriumhüdroksiid, sahharoos, polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
Üks 160 mg vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne infusioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

Manustada tsütotoksiliste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C)

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/885/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kadcyla 160 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumabemtansiin
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne infusioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

160 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kadcyla 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Kadcyla 160 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumabemtansiin

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kadcyla ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kadcyla manustamist
3. Kuidas Kadcyla't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kadcyla't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kadcyla ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Kadcyla

Kadcyla sisaldab toimeainena trastuzumabemtansiini, mis koosneb kahest omavahelt seotud osast:

- trastuzumab – monoklonaalne antikeha, mis valikuliselt seondub antigeeniga (märklaudivalk), mille nimetus on inimese epidermaalne kasvufaktori retseptor 2 (HER2). HER2 leidub suures hulgas mõnede vähirakkude pinnal kus ta stimuleerib nende kasvu. Kui trastuzumab seondub HER2-ga, peatub vähirakkude kasv ja nad surevad.
- DM1 – vähivastane aine, mis aktiveerub, kui Kadcyla siseneb vähirakku.

Milleks Kadcyla't kasutatakse

Kadcyla't kasutatakse rinnavähi raviks täiskasvanutel:

- kui vähirakkudel on palju HER2-valke – arst testib teie vähirakke selle suhtes.
- kui te olete juba saanud ravimit trastuzumabi ja ravimit, mida nimetatakse taksaaniks.
- kui vähk on levinud rinnanäärme lähedal asuvasse piirkonda või teistesse kehaosadesse.

2. Mida on vaja teada enne Kadcyla manustamist

Teile ei tohi Kadcyla't manustada

- kui olete trastuzumabemtansiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui see kehtib teie kohta, ei tohi teile Kadcyla't manustada. Kui te ei ole kindel, pidage enne Kadcyla manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kadcyla manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on trastuzumabi kasutamisel kunagi tekkinud tõsine infusiooniga seotud reaktsioon, mille sümptomiteks on õhetus, külmavärinad, palavik, hingeldus, hingamisraskused, kiire südamerütm või vererõhu langus.
- kui te saate ravi verd vedeldavate ravimitega (nt varfariin, hepariin).
- kui teil on olnud probleeme maksaga. Arst teeb teile vereanalüüsi maksatalitluse kontrollimiseks enne ravi ja regulaarselt ravi ajal.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Kadcyła manustamist nõu oma arsti või apteekriga.

Pöörake tähelepanu kõrvaltoimetele

Kadcyła võib põhjustada kõrvaltoimeid või mõnede olemasolevate haiguste halvenemist. Üksikasjalikum teave kõrvaltoimete kohta, millele tuleb tähelepanu pöörata, vt lõik 4.

Teavitage oma arsti või meditsiiniõde otsekohe sellest, kui te märkate Kadcyła manustamise ajal mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- **Hingamisprobleemid:** Kadcyła võib põhjustada tõsiseid hingamisprobleeme, nagu hingeldus (kas puhkeolekus või ükskõik millist tegevust sooritades) ja kõha. Need võivad olla kopsupõletiku nähud, mis võib olla tõsine ja lõppeda isegi surmaga. Kopsuhaiguse tekkimisel võib arst selle ravimi manustamise lõpetada.
- **Maksaprobleemid:** Kadcyła võib põhjustada maksarakkude põletikku või kahjustust, mistõttu võib lakata normaalne maksatalitus. Selle tagajärjel võib vereringesse vabaneda tavalisest suuremates kogustes teatud aineid (maksaensüüme), mille tulemusena suureneb nende tase vereanalüüsides. Enamikel juhtudel mingeid sümptomeid ei esine. Mõnedeks sümptomiteks võivad olla naha ja silmavalgete kollasus (ikterus). Arst teeb teile vereanalüüsid maksatalitluse kontrollimiseks enne ravi ja regulaarselt ravi ajal.

Üks teine tekkida võib harvaesinev maksahaigus on nodulaarne regeneratiivne hüperplaasia (NRH). See põhjustab muutusi maksa struktuuris ja võib muuta maksatalitlust. Aja jooksul võivad ilmuda sümptomid, nagu puhituse või täistunne kõhus vedeliku kogunemise tõttu, või verejooks söögitoru või pärasoole kahjustatud veresoontest.

- **Südameprobleemid:** Kadcyła võib nõrgestada südamelihast. Kui südamelihast on nõrk, võivad patsientidel tekkida sellised sümptomid nagu hingeldus puhkeolekus või magades, valu rinnus, jalgade või käte turse ning kiire või ebakorrapärase südametegevuse tunne. Arst kontrollib teie südant enne ravi ja regulaarselt ravi ajal. Õelge oma arstile, kui teil on mõni eelnimetatud sümptom.
- **Infusiooniga seotud reaktsioonid või allergilised reaktsioonid:** Kadcyła võib põhjustada õhetust, värisemishoogusid, palavikku, hingamisraskust, vererõhu langust, kiiret südametegevust, järsku tekkivat näo või keele turset või neelamisraskust infusiooni ajal või pärast infusiooni esimesel ravipäeval. Arst või meditsiiniõde jälgib teid nende kõrvaltoimete tekke suhtes. Kui teil tekib reaktsioon, infusioon lõpetatakse ja te võite saada ravi tekkinud kõrvaltoimete vastu. Infusiooni võidakse jätkata peale sümptomite paranemist.
- **Verejooksud:** Kadcyła toime võib väheneda vereliistakute arv. Vereliistakud aitavad verel hüübida, seega võib tekkida ootamatu veritsus või verejooks (nt ninaverejooks, igemete veritsus). Arst kontrollib teie verd regulaarselt vereliistakute arvu languse suhtes. Õelge otsekohe oma arstile, kui märkate ootamatut veritsust või verejooksu.
- **Närvisüsteemi probleemid:** Kadcyła võib põhjustada närvikahjustust. Teil võib tekkida surisemine, valu, tuimus, sügelus, putukate ronimise või sipelgate jooksmise tunne kätes ja jalgades. Arst jälgib teid närvisüsteemi häirete nähtude ja sümptomite suhtes.

Kui te märkate mõnda ülalkirjeldatud kõrvaltoimet, teavitage sellest otsekohe arsti või meditsiiniõde.

Lapsed ja noorukid

Kadcyła't ei soovitata kasutada alla 18 aasta vanustel isikutel, kuna puudub teave ravimi toime kohta antud vanuserühmas.

Muud ravimid ja Kadcyła

Teatage oma arstile või meditsiiniõdele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti peab arsti või apteekrit teavitama järgmiste ravimite kasutamisest:

- kõik verd vedeldavad ravimid, nagu varfariin, või vere hüübimist vähendavad ravimid, nagu aspiriin
- seennakkuste ravimid, nt ketokonasool, itrakonasool või vorikonasool
- antibiootikumid infektsioonide raviks, nagu klaritromütsiin või telitromütsiin
- HIV ravimid, nagu atazanaviir, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir või sakvinaaviir
- depressiooniravim nefasodoon.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Kadcyła manustamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Kadcyła't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal, sest see ravim võib kahjustada veel sündimata last.

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Kadcyła kasutamist nõu oma arstiga.
- Kasutage Kadcyła-ravi ajal raseduse vältimiseks tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Arutage oma arstiga, milline on teile sobivaim rasestumisvastane kaitse.
- Rasestumisvastaste vahendite kasutamine peab jätkuma vähemalt 7 kuud pärast Kadcyła viimase annuse manustamist. Enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist pidage nõu oma arstiga.
- Meespatsiendid ja nende naissoost partnerid peavad samuti kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Kui te rasestute Kadcyła-ravi ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Imetamine

Kadcyła-ravi ajal ei tohi last rinnaga toita. Last ei tohi rinnaga toita ka 7 kuud pärast Kadcyła viimast infusiooni. Ei ole teada, kas Kadcyła koostisosad erituvad rinnapiima. Rääkige sellest oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kadcyła ei tohiks mõjutada autojuhtimise, rattasõidu, tööriistade või masinatega töötamise võimet.

Kui teil tekivad õhetus, värisemishood, palavik, hingamisraskus, madal vererõhk või kiire südametegevus (infusiooniga seotud reaktsioon), ähmane nägemine, väsimus, peavalu või pearinglus, ärge juhtige autot, sõite jalgrattaga ega töötage tööriistade või masinatega enne, kui need reaktsioonid on taandunud.

Oluline teave mõningate Kadcyła koostisainete suhtes

See ravim sisaldab annuse kohta alla 1 mmol naatriumi (23 mg). Ravim on praktiliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Kadcyła't manustatakse

Kadcyła't manustab teile arst või meditsiiniõde haiglas või kliinikus.

- Seda manustatakse veeniinfusiooni (veeni tilgutamise) teel.
- Te saate ühe infusiooni iga 3 nädala järel.

Kui palju ravimit manustatakse

- Teile manustatakse 3,6 mg Kadcyła't iga kehakaalu kilogrammi kohta. Arst arvutab teie jaoks õige annuse.
- Esimene infusioon kestab 90 minutit. Arst või meditsiiniõde jälgib teid infusiooni ajal ja vähemalt 90 minutit pärast esimese annuse manustamist kõrvaltoimete tekke suhtes.
- Kui esimene infusioon on hästi talutatav, võib järgmisel visiidil manustatav infusioon kesta 30 minutit. Arst või meditsiiniõde jälgib teid infusiooni ajal ja vähemalt 30 minutit pärast annuse manustamist kõrvaltoimete tekke suhtes.

- Teile manustatavate infusioonide arv kokku sõltub sellest, kuidas te ravile reageerite.
- Kui teil tekivad kõrvaltoimed, võib arst otsustada, et jätkab ravi, kuid väiksema annusega, lükkab järgmise annuse manustamise edasi või lõpetab ravi.

Kui Kadcyła-ravi jääb vahele

Kui te unustate Kadcyła manustamise visiidile minna või visiit jääb vahele, leppige niipea kui võimalik kokku järgmise visiidi aeg. Ärge oodake kuni järgmise plaanilise visiidini.

Kui te lõpetate Kadcyła-ravi

Ärge lõpetage ravi selle ravimiga ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage oma arsti või meditsiiniõde otsekohe sellest, kui te märkate mõnda järgmistest tõsisest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Kadcyła võib põhjustada maksarakkude põletikku või kahjustust, mille tagajärjel suureneb maksaensüümide tase vereanalüüsides. Kuid enamikel juhtudel on Kadcyła-ravi ajal tekkiv maksaensüümide tõus kerge ja mööduv, ei põhjusta sümptomeid ning ei mõjuta maksatalitlust.
- Ootamatu veritsus ja verejooks (näiteks ninaverejooks).
- Surisemine, valu, tuimus, sügelus, putukate ronimise või sipelgate jooksmise tunne kätes ja jalgades. Need sümptomid võivad viidata närvikahjustusele.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st):

- Õhetus, värisemishood, palavik, hingamisraskus, madal vererõhk või kiire südametegevus infusiooni ajal või kuni 24 tunni jooksul pärast infusiooni – need on niinimetatud infusiooniga seotud reaktsioonid.
- Võivad tekkida südameprobleemid. Enamikul patsientidest ei teki südamehaiguse sümptome. Kui sümptomid tekivad, võib täheldada hingeldust puhkeolekus või magades, valu rinnus, pahklude piirkonna või käte turset ning kiiret või ebakorrapärasest südametegevust.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st):

- Kopsupõletik võib põhjustada hingamisprobleeme, näiteks hingeldust (kas puhkeolekus või ükskõik millist tegevust sooritades), köha või kuiva köha hoogusid – need on kopsukoe põletiku nähud.
- Naha ja silmavalgete kollasus (ikterus) – need võivad olla raske maksakahjustuse nähud.
- Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida kõigil patsientidel ja enamikul juhtudest on need kerged nagu sügelemine või pitsitustunne rinnus. Raskematel juhtudel võib tekkida näo- või keeleturse, neelamis- või hingamisraskused.

Teavitage otsekohe oma arsti või meditsiiniõde, kui te märkate mõnda ülalloetletud tõsisest kõrvaltoimetest.

Muud kõrvaltoimed on järgmised

Väga sage:

- punaste vereliblede arvu langus (mida näitab vereanalüüs)
- oksendamine
- kõhulahtisus
- suukuivus

- kuseteede põletikud
- kõhukinnisus
- kõhuvalu
- köha
- hingeldus
- suupõletik
- külmavärinad või gripitaolised sümptomid
- kaaliumisisalduse langus (mida näitab vereanalüüs)
- unehäired
- lihas- või liigesvalu
- palavik
- peavalu
- nahalööbed
- väsimustunne
- nõrkus

Sage:

- valgete vereliblede arvu langus (mida näitab vereanalüüs)
- silmade kuivus, vesised silmad või ähmane nägemine
- silmade punetus või põletik
- seedehäire
- jalgade ja/või käte turse
- igemete veritsus
- vererõhu tõus
- pearinglus
- maitsehäired
- sügelus
- mäluhäired
- juuste väljalangemine
- käe-jala nahareaktsioon (palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom)
- küünte kahjustus

Aeg-ajalt:

- Kadcylya võib põhjustada ka maksahaigust, mida nimetatakse nodulaarseks regeneratiivseks hüperplaasiaks. See põhjustab maksa struktuuri muutusi. Patsientidel tekivad maksas arvukad sõlmekesed, mis võivad muuta maksatalitlust. Aja jooksul võivad ilmned sümptomid, nagu puhituse või täistunne kõhus vedeliku kogunemise tõttu, või verejooks söögitoru või pärasoole kahjustatud veresoontest.
- Kui Kadcylya infusioonilahus lekib infusioonikohta ümbritsevasse kudedesse, võib tekkida naha hellus või punetus või infusioonikoha turse.

Kui teil tekib mõni kõrvaltoime pärast Kadcylya-ravi lõppu, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega ja öelge neile, et olete saanud ravi Kadcylya'ga.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kadcyła't säilitada

Kadcyła't säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus.

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
- Valmis infusioonilahusena on Kadcyła stabiilne kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C. Selle aja möödudes tuleb lahus hävitada.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitadaravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kadcyła sisaldab

- Toimeaine on trastuzumabemtansiin.
- Kadcyła 100 mg: üks infusioonilahuse kontsentradi pulbri viaal sisaldab 100 mg trastuzumabemtansiini. Pärast lahustamist sisaldab üks 5 ml lahusega viaal 20 mg/ml trastuzumabemtansiini.
- Kadcyła 160 mg: üks infusioonilahuse kontsentradi pulbri viaal sisaldab 160 mg trastuzumabemtansiini. Pärast lahustamist sisaldab üks 8 ml lahusega viaal 20 mg/ml trastuzumabemtansiini.
- Teised koostisosad on merevaikhape, naatriumhüdrosiid (vt lõik 2 „Oluline teave mõningate Kadcyła koostisainete suhtes“), sahharoos ja polüsorbaat 20.

Kuidas Kadcyła välja näeb ja pakendi sisu

- Kadcyła on klaasviaalidesse pakendatud valge või valkjalt lüofiliseeritud pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks.
- Kadcyła pakendis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
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 47 22 333

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Ravimpreparaadi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali märgistust veendumaks, et ravim, mida valmistatakse on Kadcyła (trastuzumabemtansiin), mitte Herceptin (trastuzumab). Kadcyła't peab lahustama ja lahjendama tervishoiutöötaja ning manustama veeniinfusiooni teel. Ravimit ei tohi manustada intravenoosse boolusena.

Hoidke seda ravimit alati suletud originaalpakendis temperatuuril 2°C...8°C külmkapis. Viaalis sisalduv süsteveega (ei kuulu pakendisse) lahustatud Kadcyła on stabiilne 24 tundi pärast lahustamist temperatuuril 2°C...8°C ja seda ei tohi hoida sügavkülmas.

Järgida tuleb vajalikke aseptikanõudeid ning kemoterapeutikumide valmistamise protseduure.

Kadcyła infusioonilahuse kontsentratsioon tuleb lahjendada polüvinüülkloriidist (PVC) või lateksivabast PVC-vabast polüolefiinist infusioonikottides.

Kui infusioonilahuse kontsentratsioon lahjendatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega, peab infusiooni ajal kasutama 0,20- või 0,22-mikronilist süsteemisest polüetersulfoon (PES)filtrit.

Pulbri lahustamise juhised

- Kadcyła 100 mg: steriilse süstlaga süstida aeglaselt 100 mg trastuzumabemtansiini viaali 5 ml steriilset süsteveett.
- Kadcyła 160 mg: steriilse süstlaga süstida aeglaselt 160 mg trastuzumabemtansiini viaali 8 ml steriilset süsteveett.
- Pöörata viaali ettevaatlikult, kuni pulber on täielikult lahustunud. Mitte loksutada.

Saadud lahust tuleb visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Lahuses ei tohi olla nähtavaid osakesi, see peab olema selge või kergelt opalestseeruv. Lahuse värvus peab olema värvitust kahvatupruunini. Mitte kasutada, kui lahus on hägune või selle värvus on muutunud.

Kasutamata jäänud lahus tuleb minema visata. Manustamiskõlblikuks muudetud preparaat ei sisalda säilitusaineid ning on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lahjendamise juhised

Määrata kindlaks kontsentratsiooni kogus, mis on vajalik annuse 3,6 mg trastuzumabemtansiini/kg kehakaalu kohta saamiseks:

$$\text{Kogus (ml)} = \frac{\text{Manustatav koguanus}}{20 \text{ (mg/ml, kontsentratsiooni kontsentratsioon)}} = (\text{kehakaal (kg)} \times \text{annus (mg/kg)})$$

Vajalik kogus lahust tuleb viaalist eemaldada ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) infusioonilahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust. Glükoosi (5%) lahust kasutada ei tohi. Naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) infusioonilahust võib kasutada ilma polüetersulfoon(PES) 0,20- või 0,22-µm süsteemisese filtrita. Kui kasutatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust, tuleb kasutada 0,20- või 0,22-mikronilist süsteemisest polüetersulfoon(PES)filtrit. Pärast infusioonilahuse valmistamist tuleb see kohe manustada. Mitte lasta külmuda ega loksutada infusioonilahust säilitamise ajal. Kui lahjendamine on aset leidnud aseptilistes tingimustes, võib seda säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.