

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kadcyla 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Kadcyla 160 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Kadcyla 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 100 mg τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Μετά την ανασύσταση, ένα φιαλίδιο διαλύματος 5 mL περιέχει 20 mg/mL τραστουζουμάμπης εμτανσίνης (βλ. παράγραφο 6.6).

Kadcyla 160 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 160 mg τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Μετά την ανασύσταση ένα φιαλίδιο διαλύματος 8 mL περιέχει 20 mg/mL τραστουζουμάμπης εμτανσίνης (βλ. παράγραφο 6.6).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο των 100 mg περιέχει 1,38 mg νατρίου και 1,1 mg πολυσορβικό 20.

Κάθε φιαλίδιο των 160 mg περιέχει 2,24 mg νατρίου και 1,7 mg πολυσορβικό 20.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη είναι ένα συζευγμένο αντίσωμα-φάρμακο, το οποίο περιέχει τραστουζουμάμπη, ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1, το οποίο παράγεται από καλλιέργεια κυτταρικού εναιωρήματος θηλαστικού (ωοθήκη κινεζικού κρικητού), ομοιοπολικά συνδεδεμένο με το DM1, έναν αναστολέα μικροσωληνίσκων, μέσω του σταθερού θειοαιθερικού συνδέτη MCC (4-[N-maleimidomethyl] cyclohexane-1-carboxylate).

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρώιμος Καρκίνος του Μαστού (ΠΚΜ)

Το Kadcyla, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HER2-θετικό πρώιμο καρκίνου του μαστού, οι οποίοι έχουν υπολειπόμενη διηθητική νόσο, στο μαστό και /ή στους λεμφαδένες, μετά από προ-εγχειρητική βασισμένη σε ταξάνη και HER2-στοχευμένη θεραπεία.

Μεταστατικός Καρκίνος του Μαστού (ΜΚΜ)

Το Kadcyla, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HER2-θετικό, ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως τραστουζουμάμπη και μία ταξάνη, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό. Οι ασθενείς θα πρέπει είτε:

- Να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο, είτε

- Να έχουν αναπτύξει υποτροπή της νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός έξι μηνών από την ολοκλήρωση της επικουρικής θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Kadcyla θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρό και να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με καρκίνο (δηλ. να είναι προετοιμασμένος να διαχειριστεί αλλεργικές/αναφυλακτικές αντιδράσεις έγχυσης και σε ένα περιβάλλον όπου εγκαταστάσεις πλήρους ανάνηψης είναι άμεσα διαθέσιμες (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη θα πρέπει να έχουν κατάσταση όγκου HER2-θετικό, ο οποίος ορίζεται ως βαθμολογία 3+ στην αξιολόγηση ανοσοϊστοχημείας (IHC), ή λόγο $\geq 2,0$ στη δοκιμασία *in situ* υβριδισμού (ISH) ή φθορίζοντα *in situ* υβριδισμού (FISH), τα οποία εκτιμώνται με τη σήμανση CE στην *In Vitro* Διαγνωστική ιατρική συσκευή (IVD). Εάν δεν είναι διαθέσιμη *In Vitro* Διαγνωστική ιατρική συσκευή (IVD) με σήμανση CE, η κατάσταση HER2 θα πρέπει να εκτιμάται με μία εναλλακτική επικυρωμένη εξέταση.

Προκειμένου να αποφευχθεί η λανθασμένη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος, είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες των φιαλιδίων για να διασφαλιστεί ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Kadcyla (τραστοζουμάμπη εμτανσίνη) και όχι άλλο φάρμακο που περιέχει τραστοζουμάμπη (π.χ. τραστοζουμάμπη ή τραστοζουμάμπη δερουξετεκάνη).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης είναι 3,6 mg/κίλο σωματικού βάρους χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες (κύκλος 21 ημερών).

Η αρχική δόση θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 90 λεπτά μετά από την αρχική έγχυση για πυρετό, ρίγη ή άλλες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις. Η θέση της έγχυσης θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για πιθανή υποδόρια διήθηση κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις όψιμης επιδερμικής βλάβης ή νέκρωσης μετά από εξαγγείωση στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Εάν η προηγούμενη έγχυση ήταν καλά ανεκτή, οι επόμενες δόσεις της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης δύνανται να χορηγηθούν ως εγχύσεις διάρκειας 30 λεπτών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά από την έγχυση.

Ο ρυθμός έγχυσης της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή διακοπεί, εάν ο ασθενής εμφανίσει σχετιζόμενα με την έγχυση συμπτώματα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη θα πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων στην έγχυση.

Διάρκεια θεραπείας

Πρώιμος Καρκίνος του Μαστού (ΠΚΜ)

Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν θεραπεία για 14 κύκλους συνολικά εκτός και αν υπάρξει υποτροπή της νόσου ή μια μη διαχειρίσιμη τοξικότητα.

Μεταστατικός Καρκίνος του Μαστού (ΜΚΜ)

Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν θεραπεία έως την εξέλιξη της νόσου ή μη διαχειρίσιμη τοξικότητα.

Τροποποίηση της δόσης

Η αντιμετώπιση των συμπτωματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων ενδέχεται να χρήζει προσωρινής διακοπής, μείωσης της δόσης, ή διακοπής της θεραπείας με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που παρέχονται στο κείμενο και στους Πίνακες 1 και 2.

Η δόση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης δεν θα πρέπει να επανα-κλιμακωθεί μετά από τη μείωση της δόσης.

Πίνακας 1 Πρόγραμμα μείωσης της δόσης

Πρόγραμμα μείωσης της δόσης (Η δόση έναρξης είναι 3,6 mg/kg)	Δόση που πρέπει να χορηγηθεί
Πρώτη μείωση της δόσης	3 mg/kg
Δεύτερη μείωση της δόσης	2,4 mg/kg
Απαίτηση για περαιτέρω μείωση της δόσης	Διακόψτε τη θεραπεία

Πίνακας 2 Κατευθυντήριες οδηγίες για την τροποποίηση της δόσης

Τροποποιήσεις δόσης για ασθενείς με ΠΚΜ		
Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα	Τροποποίηση θεραπείας
Θρομβοπενία	2 ^{ου} - 3 ^{ου} Βαθμού την ημέρα της προγραμματισμένης θεραπείας (25.000 έως < 75.000/mm ³)	Μη χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέλθει σε ≤ 1 ^{ου} Βαθμού (≥ 75.000/mm ³), και κατόπιν συνεχίστε τη θεραπεία στο ίδιο επίπεδο δόσης. Εάν κάποιος ασθενής χρειαστεί 2 καθυστερήσεις λόγω θρομβοπενίας, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης κατά ένα επίπεδο.
	4 ^{ου} Βαθμού σε οποιαδήποτε στιγμή < 25.000/mm ³	Μη χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέλθει σε ≤ 1 ^{ου} Βαθμού (≥ 75.000/mm ³), και στη συνέχεια μειώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο.
Αυξημένη Αλανινική Τρανσαμινάση (ALT)	2 ^{ου} - 3 ^{ου} Βαθμού (> 3,0 έως ≤ 20 × ULN την ημέρα της προγραμματισμένης θεραπείας)	Μη χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι να επανέλθει η ALT σε Βαθμό ≤ 1, και στη συνέχεια μειώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο.
	4 ^{ου} Βαθμού (> 20 × ULN σε οποιαδήποτε στιγμή)	Διακόψτε την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.
Αυξημένη Ασπαρτική Τρανσαμινάση (AST)	2 ^{ου} Βαθμού (> 3,0 έως ≤ 5 × ULN την ημέρα της προγραμματισμένης θεραπείας)	Μη χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι να επανέλθει η AST σε Βαθμό ≤ 1, και κατόπιν συνεχίστε τη θεραπεία στο ίδιο επίπεδο δόσης.
	3 ^{ου} Βαθμού (> 5 έως ≤ 20 × ULN την ημέρα της προγραμματισμένης θεραπείας)	Μη χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι να επανέλθει η AST σε Βαθμό ≤ 1, και στη συνέχεια μειώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο.
	4 ^{ου} Βαθμού (> 20 × ULN σε οποιαδήποτε στιγμή)	Διακόψτε την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.

Τροποποιήσεις δόσης για ασθενείς με ΠΚΜ		
Υπερχολερυθριναιμία	TBILI > 1,0 έως $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ την ημέρα της προγραμματισμένης θεραπείας	Μη χορηγήσετε τραστοζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι να επανέλθει η ολική χολερυθρίνη σε $\leq 1,0 \times \text{ULN}$, και στη συνέχεια μειώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο.
	TBILI > $2 \times \text{ULN}$ σε οποιαδήποτε στιγμή	Διακόψτε την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη.
Φαρμακοεπαγόμενη Ηπατική Βλάβη (DILI)	Τραναμινάσες ορού > $3 \times \text{ULN}$ και ταυτόχρονα ολική χολερυθρίνη > $2 \times \text{ULN}$	Διακόψτε οριστικά την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη επί απουσίας άλλης πιθανής αιτίας για την αύξηση των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης, π.χ. ηπατική μετάσταση ή συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή.
Οξώδης Αναγεννητική Υπερπλασία (NRH)	Όλων των Βαθμών	Διακόψτε οριστικά την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη.
Περιφερική Νευροπάθεια	3 ^{ου} - 4 ^{ου} Βαθμού	Μη χορηγήσετε τραστοζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι την αποδρομή σε $\leq 2^{\text{ου}}$ Βαθμού
Δυσλειτουργίας Αριστερής Κουιλίας	LVEF < 45%	Μη χορηγήσετε τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Επαναλάβετε την εκτίμηση του LVEF εντός 3 εβδομάδων. Εάν επιβεβαιωθεί LVEF < 45%, διακόψτε την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη.
	LVEF 45% έως < 50% και μείωση ≥ 10 ποσοστιαίες μονάδες σε σχέση με την αρχική τιμή*	Μη χορηγήσετε τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Επαναλάβετε την εκτίμηση του LVEF εντός 3 εβδομάδων. Εάν το LVEF παραμένει < 50% και δεν έχει επανέλθει εντός 10 ποσοστιαίων μονάδων σε σχέση με την αρχική τιμή, διακόψτε την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη.
	LVEF 45% έως < 50% και μείωση < 10 ποσοστιαίες μονάδες σε σχέση με την αρχική τιμή *	Συνεχίστε τη θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Επαναλάβετε την εκτίμηση του LVEF εντός 3 εβδομάδων.
	LVEF $\geq 50\%$	Συνεχίστε τη θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη.
Καρδιακή Ανεπάρκεια	Συμπτωματική CHF, 3 ^{ου} - 4 ^{ου} Βαθμού LVSD ή 3 ^{ου} - 4 ^{ου} Βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια, ή 2 ^{ου} Βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια συνοδευόμενη με LVEF < 45%	Διακόψτε την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη.
Πνευμονική Τοξικότητα	Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή πνευμονίτιδα	Διακόψτε οριστικά την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη.
Πνευμονίτιδα Σχετιζόμενη με Ακτινοθεραπεία	2 ^{ου} Βαθμού	Διακόψτε οριστικά την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη εάν δεν επιλύεται με καθιερωμένη θεραπεία.
	3 ^{ου} - 4 ^{ου} Βαθμού	Διακόψτε την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη.

Τροποποιήσεις δόσης για ασθενείς με ΠΚΜ		
Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα	Τροποποίηση θεραπείας
Θρομβοπενία	3 ^{ου} Βαθμού (25.000 έως < 50.000/mm ³)	Μη χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέλθει σε ≤ 1 ^{ου} Βαθμού (≥ 75.000/mm ³), και κατόπιν συνεχίστε τη θεραπεία στο ίδιο επίπεδο δόσης.
	4 ^{ου} Βαθμού (< 25.000/mm ³)	Μη χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέλθει σε ≤ 1 ^{ου} Βαθμού (≥ 75.000/mm ³), και στη συνέχεια μειώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο.
Αυξημένη τρανσαμινάση (AST/ALT)	2 ^{ου} Βαθμού (> 2,5 έως ≤ 5 × ULN)	Συνεχίστε τη θεραπεία στο ίδιο επίπεδο δόσης.
	3 ^{ου} Βαθμού (> 5 έως ≤ 20 × ULN)	Μη χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι να επανέλθει η AST/ALT σε Βαθμό ≤ 2, και στη συνέχεια μειώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο.
	4 ^{ου} Βαθμού (> 20 × ULN)	Διακόψτε την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.
Υπερχολερυθριναιμία	2 ^{ου} Βαθμού (> 1,5 έως ≤ 3 × ULN)	Μην χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι να επανέλθει η ολική χολερυθρίνη σε Βαθμό ≤ 1, και κατόπιν συνεχίστε τη θεραπεία στο ίδιο επίπεδο δόσης.
	3 ^{ου} Βαθμού (> 3 έως ≤ 10 × ULN)	Μη χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι να επανέλθει η ολική χολερυθρίνη σε Βαθμό ≤ 1, και στη συνέχεια μειώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο.
	4 ^{ου} Βαθμού (> 10 × ULN)	Διακόψτε την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.
Φαρμακοεπαγόμενη Ηπατική Βλάβη (DILI)	Τρανσαμινάσες ορού > 3 x ULN και ταυτόχρονα ολική χολερυθρίνη > 2 × ULN	Διακόψτε οριστικά την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη επί απουσίας άλλης πιθανής αιτίας για την αύξηση των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης, π.χ. ηπατική μετάσταση ή συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή.
Οξώδης Αναγεννητική Υπερπλασία (NRH)	Όλων των Βαθμών	Διακόψτε οριστικά την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.

Τροποποιήσεις δόσης για ασθενείς με ΠΚΜ		
Δυσλειτουργία Αριστερής Κουλίας	Συμπτωματική CHF	Διακόψτε την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.
	LVEF < 40%	Μη χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Επαναλάβετε την εκτίμηση του LVEF εντός 3 εβδομάδων. Εάν επιβεβαιωθεί LVEF < 40%, διακόψτε την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.
	LVEF 40% έως $\leq 45\%$ και η μείωση είναι ≥ 10 ποσοστιαίες μονάδες σε σχέση την αρχική τιμή	Μη χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Επαναλάβετε την εκτίμηση του LVEF εντός 3 εβδομάδων. Εάν το LVEF δεν έχει επανέλθει εντός 10 ποσοστιαίων μονάδων σε σχέση με την αρχική τιμή, διακόψτε την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.
	LVEF 40% έως $\leq 45\%$ και η μείωση είναι < 10 ποσοστιαίες μονάδες σε σχέση την αρχική τιμή	Συνεχίστε τη θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Επαναλάβετε την εκτίμηση του LVEF εντός 3 εβδομάδων.
	LVEF > 45%	Συνεχίστε τη θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.
Περιφερική Νευροπάθεια	3 ^{ου} - 4 ^{ου} Βαθμού	Μη χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι την αποδρομή σε $\leq 2^{\text{ου}}$ Βαθμού
Πνευμονική Τοξικότητα	Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή πνευμονίτιδα	Διακόψτε οριστικά την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.

ALT = αλανινική τρανσαμινάση, AST = ασπαρτική τρανσαμινάση, CHF = συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, LVEF = κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LVSD = συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, TBILI = Ολική Χολερυθρίνη, ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο.

* Πριν την έναρξη θεραπείας με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.

Καθυστερημένη ή παραλειπόμενη δόση

Εάν μία προγραμματισμένη δόση παραληφθεί, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό χωρίς να περιμένετε μέχρι τον επόμενο προγραμματισμένο κύκλο. Το χρονοδιάγραμμα χορήγησης θα πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να τηρείται μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ των δόσεων. Η επόμενη δόση θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις παραπάνω δοσολογικές συστάσεις.

Περιφερική νευροπάθεια

Η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού περιφερική νευροπάθεια μέχρι να αποδράμει σε $\leq 2^{\text{ου}}$ βαθμού. Στην επαναθεραπεία μπορεί να εξετασθεί μείωση της δόσης σύμφωνα με το πρόγραμμα μείωσης δόσης (βλέπε Πίνακα 1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τη θεμελίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών λόγω των περιορισμένων δεδομένων στη συγκεκριμένη υποομάδα. Ωστόσο, για ασθενείς ≥ 65 ετών, η ανάλυση υποομάδας 345 ασθενών από τη μελέτη MO28231 δείχνει μια τάση υψηλότερων συχνοτήτων εμφάνισης Ανεπιθύμητων Συμβάντων (ΑΕ) Βαθμού 3, 4 και 5, Σοβαρών Ανεπιθύμητων Συμβάντων (SAE) και ΑΕ που οδηγούν σε οριστική διακοπή/προσωρινή διακοπή της θεραπείας, αλλά με παρόμοια συχνότητα εμφάνισης ΑΕ Βαθμού 3 και άνω, που ταξινομούνται ως σχετιζόμενα με τη θεραπεία.

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υποδεικνύει ότι η ηλικία δεν επηρεάζει με κλινικά σημαντικό τρόπο τη φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης στους ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν μπορεί να προσδιοριστεί λόγω ανεπαρκών δεδομένων και συνεπώς οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή στη δόση έναρξης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η θεραπεία ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω της γνωστής ηπατοτοξικότητας που παρατηρείται με την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει θεμελιωθεί, καθώς δεν υπάρχει σχετική χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του καρκίνου του μαστού.

Τρόπος χορήγησης

Το Kadcyra προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Η ανασύσταση και η αραίωση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης πρέπει να γίνεται από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, και πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η δυνατότητα εντοπισμού των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται ευκρινώς.

Προκειμένου να αποφευχθεί η λανθασμένη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος, είναι σημαντικό να ελέγξετε τις ετικέτες του φιαλιδίου για να διασφαλίσετε ότι το φαρμακευτικό προϊόν που παρασκευάζεται και χορηγείται είναι το Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) και όχι άλλο φάρμακο που περιέχει τραστουζουμάμπη (π.χ. τραστουζουμάμπη ή τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη).

Θρομβοπενία

Θρομβοπενία, ή μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, αναφέρθηκε συχνά με την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη και ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία οδηγούσε σε διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης, και προσωρινή διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές μελέτες, η συχνότητα και η σοβαρότητα της θρομβοπενίας ήταν υψηλότερες στους Ασιάτες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων πριν από τη χορήγηση κάθε δόσης τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Οι ασθενείς με θρομβοπενία ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) και οι ασθενείς υπό

αντιπηκτική θεραπεία (π.χ. βαρφαρίνη, ηπαρίνη, ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους) θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 100.000/\text{mm}^3$ πριν από την έναρξη της θεραπείας. Σε περίπτωση μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων σε 3^ο ή μεγαλύτερου Βαθμού ($< 50.000/\text{mm}^3$), μη χορηγήσετε τραστοζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι να επανέλθει ο αριθμός των αιμοπεταλίων σε 1^ο Βαθμού ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) (βλ. παράγραφο 4.2).

Αιμορραγία

Περιπτώσεις αιμορραγικών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας στο κεντρικό νευρικό, το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα, έχουν αναφερθεί κατά τη θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Ορισμένα από αυτά τα αιμορραγικά συμβάματα είχαν ως αποτέλεσμα θανατηφόρες εκβάσεις. Σε ορισμένες από τις περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν, οι ασθενείς είχαν θρομβοπενία, ή λάμβαναν επίσης αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε άλλες περιπτώσεις δεν υπήρχαν γνωστοί επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου. Χρησιμοποιήστε με προσοχή αυτούς τους παράγοντες και εξετάστε το ενδεχόμενο επιπρόσθετης παρακολούθησης, όταν η ταυτόχρονη χρήση είναι ιατρικά απαραίτητη.

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατοτοξικότητα, κυρίως υπό τη μορφή ασυμπτωματικών αυξήσεων στις συγκεντρώσεις των τρανσαμινασών ορού (τρανσαμινασαιμία 1^ο-4^ο Βαθμού), έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις στις τρανσαμινάσες ήταν γενικά παροδικές με μέγιστη αύξηση την ημέρα 8 μετά τη χορήγηση της θεραπείας και επακόλουθη επάνοδο σε 1^ο Βαθμού ή μικρότερου πριν τον επόμενο κύκλο. Έχει επίσης παρατηρηθεί αθροιστική επίδραση στις τρανσαμινάσες (το ποσοστό ασθενών με μη φυσιολογικές τιμές ALT/AST 1ου - 2ου Βαθμού αυξάνεται με τους διαδοχικούς κύκλους).

Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών βελτιώθηκαν σε 1ου Βαθμού ή φυσιολογικά επίπεδα, εντός 30 ημερών από την τελευταία δόση τραστοζουμάμπης εμτανσίνης, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (βλέπε παράγραφο 4.8).

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων, συμπεριλαμβανομένης της οξώδους αναγεννητικής υπερπλασίας (NRH) του ήπατος και ορισμένες με θανατηφόρα έκβαση, λόγω φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης, σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Οι παρατηρηθείσες περιπτώσεις ενδέχεται να περιπλάκησαν από συννοσηρότητες και/ή συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, με γνωστή ηπατοτοξική δράση.

Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από την έναρξη της θεραπείας και την κάθε δόση. Οι ασθενείς με αυξημένες τιμές της ALT κατά έναρξη (π.χ. λόγω ηπατικών μεταστάσεων) ενδέχεται να εμφανίζουν προδιάθεση για ηπατική βλάβη με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ηπατικού συμβάντος 3ου-5ου Βαθμού ή αυξημένες τιμές στον έλεγχο ηπατικής λειτουργίας. Οι μειώσεις ή η διακοπή της δόσης λόγω αυξημένων επιπέδων τρανσαμινασών και ολικής χολερυθρίνης ορού προσδιορίζονται στην παράγραφο 4.2.

Έχουν εντοπιστεί περιπτώσεις οξώδους αναγεννητικής υπερπλασίας (NRH) του ήπατος από βιοψίες ήπατος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Η NRH είναι μία σπάνια παθολογική κατάσταση του ήπατος, η οποία χαρακτηρίζεται από διάχυτη καλοήγη εξαλλαγή του ηπατικού παρεγχύματος σε μικρά αναγεννητικά οζίδια. Η NRH ενδέχεται να οδηγήσει σε μη κιρρωτική πυλαία υπέρταση. Η διάγνωση της NRH μπορεί να επιβεβαιωθεί μόνο ιστοπαθολογικά. Το ενδεχόμενο της NRH θα πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς με κλινικά συμπτώματα πυλαίας υπέρτασης και/ή σημείων τύπου κίρρωσης στην αξονική τομογραφία (CT) ήπατος αλλά με φυσιολογικά επίπεδα τρανσαμινασών και χωρίς άλλες εκδηλώσεις κίρρωσης. Μετά τη διάγνωση της NRH, η θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με τρανσαμινάσες ορού $> 2,5 \times \text{ULN}$ ή ολική χολερυθρίνη $> 1.5 \times \text{ULN}$ πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με τρανσαμινάσες ορού $> 3 \times \text{ULN}$ και ταυτόχρονα ολική

χολερυθρίνη $> 2 \times \text{ULN}$. Η θεραπεία ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νευροτοξικότητα

Περιφερική νευροπάθεια, κυρίως 1^{ου} Βαθμού και ως επί το πλείστον αισθητική, έχει αναφερθεί στις κλινικές μελέτες με την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Οι ασθενείς με MKM και $\geq 3^{\text{ου}}$ Βαθμού περιφερική νευροπάθεια και οι ασθενείς με ΠΚΜ και $\geq 2^{\text{ου}}$ Βαθμού περιφερική νευροπάθεια κατά την έναρξη της θεραπείας αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Η θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς που εμφανίζουν περιφερική νευροπάθεια 3^{ου} ή 4^{ου} Βαθμού, μέχρι την αποδρομή ή βελτίωση των συμπτωμάτων σε $\leq 2^{\text{ου}}$ Βαθμού. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά σε συνεχή βάση για σημεία/συμπτώματα νευροτοξικότητας.

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας. Έχει παρατηρηθεί κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) $< 40\%$ σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη, και επομένως, υπάρχει πιθανός κίνδυνος συμπτωματικής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι γενικοί παράγοντες κινδύνου για ένα καρδιακό σύμβαμα και εκείνοι που εντοπίστηκαν στις μελέτες της επικουρικής θεραπείας του καρκίνου του μαστού με τραστουζουμάμπη περιλαμβάνουν προχωρημένη ηλικία (> 50 ετών), χαμηλές τιμές LVEF ($< 55\%$) κατά την αρχική μέτρηση, χαμηλά επίπεδα LVEF πριν ή μετά τη χρήση πακλιταξέλης στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας, προηγούμενη ή ταυτόχρονη χρήση αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων, προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνη και υψηλό Δείκτη Σωματικής Μάζας (BMI) ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Θα πρέπει να πραγματοποιηθούν τυπικές εξετάσεις καρδιακής λειτουργίας (υπερηχογράφημα καρδιάς ή ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία (σάρωση MUGA)) πριν από την έναρξη της θεραπείας και επίσης σε τακτά χρονικά διαστήματα (π.χ. κάθε τρεις μήνες) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να καθυστερήσει ή θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία, εφόσον κρίνεται απαραίτητο, σε περιπτώσεις δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς είχαν LVEF $\geq 50\%$ κατά την αρχική μέτρηση. Οι ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF), σοβαρής καρδιακής αρρυθμίας για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτείται θεραπεία, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθούς στηθάγχης εντός 6 μηνών από την τυχαιοποίηση, ή τρέχουσα δύσπνοια κατά την ηρεμία λόγω προχωρημένης κακοήθειας αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Συμβάντα μείωσης του LVEF κατά $> 10\%$ από την αρχική μέτρηση και/ή CHF παρατηρήθηκαν σε μια μελέτη παρατήρησης (B039807) ασθενών με MKM με LVEF 40-49% κατά την αρχική μέτρηση, υπό πραγματικές συνθήκες. Η απόφαση για τη χορήγηση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης σε ασθενείς με MKM με χαμηλό LVEF θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους κινδύνου και η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Πνευμονική τοξικότητα

Στις κλινικές μελέτες με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας, ορισμένα εκ των οποίων οδήγησαν σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ή θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Τα σημεία και τα συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια, βήχα, κόπωση και πνευμονικές διηθήσεις.

Συνιστάται η οριστική διακοπή της θεραπείας με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή πνευμονίτιδα, με την εξαίρεση της ακτινικής πνευμονίτιδας, στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας, όπου η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά για $\geq 3^{\text{ου}}$ Βαθμού ή για 2^{ου} Βαθμού που δεν ανταποκρίνεται σε καθιερωμένη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με δύσπνοια κατά την ηρεμία, η οποία οφείλεται σε επιπλοκές προχωρημένης κακοήθειας, συννοσηρότητες και οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ακτινοβολία στους πνεύμονες μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πνευμονικών συμβαμάτων.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Η θεραπεία με τραστοουζουμάμπη εμτανσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν διακόψει οριστικά την τραστοουζουμάμπη λόγω σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR). Η θεραπεία δεν συνιστάται γι' αυτούς τους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, ειδικά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης.

Έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (εξαιτίας της απελευθέρωσης κυτταροκινών), οι οποίες χαρακτηρίζονται από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: εξάνθημα, ρίγη, πυρεξία, δύσπνοια, υπόταση, συριγμός, βρογχόσπασμος και ταχυκαρδία. Σε γενικές γραμμές, τα συμπτώματα αυτά δεν ήταν σοβαρά (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς, οι αντιδράσεις αυτές υποχώρησαν μέσα σε μερικές ώρες έως μία ημέρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) μέχρι την αποδρομή των σημείων και των συμπτωμάτων. Η εξέταση του ενδεχομένου επαναθεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική εκτίμηση της σοβαρότητας της αντίδρασης. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Η θεραπεία με τραστοουζουμάμπη εμτανσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν διακόψει οριστικά την τραστοουζουμάμπη λόγω υπερευαισθησίας. Η θεραπεία με τραστοουζουμάμπη εμτανσίνη δεν συνιστάται γι' αυτούς τους ασθενείς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπερευαισθησία/αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να εκδηλώνονται κλινικά με τον ίδιο τρόπο με τη σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR). Σοβαρές, αναφυλακτικές αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες με την τραστοουζουμάμπη εμτανσίνη. Θα πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση αυτών των αντιδράσεων, καθώς και εξοπλισμός αντιμετώπισης επείγουσας ανάγκης. Σε περίπτωση πραγματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας (στην οποία η σοβαρότητα της αντίδρασης αυξάνεται με τις επόμενες εγχύσεις), η θεραπεία με την τραστοουζουμάμπη εμτανσίνη πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Η εξαγγείωση της τραστοουζουμάμπης εμτανσίνης κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας ένεσης μπορεί να προκαλέσει τοπικό πόνο. Κατ'εξάίρεση, ενδέχεται να εμφανιστούν περιπτώσεις σοβαρών αλλοιώσεων ιστού και επιδερμικής νέκρωσης. Εάν συμβεί εξαγγείωση, η έγχυση θα πρέπει να τερματιστεί αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να εξετάζεται τακτικά, καθώς μπορεί να εμφανιστεί νέκρωση εντός ημερών έως εβδομάδων μετά την έγχυση.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φάρμακο περιέχει 1,1 mg πολυσорβικό 20 σε κάθε φιαλίδιο των 100 mg και 1,7 mg πολυσорβικό 20 σε κάθε φιαλίδιο των 160 mg. Τα πολυσорβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης.

In vitro μελέτες μεταβολισμού σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα υποδεικνύουν ότι το DM1, ένα συστατικό της τραστοουζουμάμπης εμτανσίνης, μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 και, σε μικρότερο βαθμό, από το CYP3A5. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελθρομυκίνη και βορικοναζόλη) με την τραστοουζουμάμπη εμτανσίνη θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της πιθανότητας αύξησης στην έκθεση του DM1 και τοξικότητας. Εξετάστε τη δυνατότητα χορήγησης άλλου φαρμακευτικού προϊόντος με μηδενική ή ελάχιστη

δυνατότητα αναστολής του CYP3A4. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 δεν μπορεί να αποφευχθεί, εξετάστε το ενδεχόμενο καθυστέρησης της θεραπείας με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι την κάθαρση των ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 από την κυκλοφορία (περίπου 3 ημίσειες ζωές αποβολής των αναστολέων) όταν είναι δυνατό. Εάν συγχωρηγηθεί ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και η θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη δεν μπορεί να καθυστερήσει, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ λαμβάνουν τραστοζουμάμπη εμτανσίνη και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά από την τελευταία δόση της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης. Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της λήψης τραστοζουμάμπης εμτανσίνης και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση τραστοζουμάμπης εμτανσίνης.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης σε έγκυες γυναίκες. Η τραστοζουμάμπη, ένα συστατικό της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης, μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη ή θάνατο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Σε μετεγκριτικές συνθήκες, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ολιγοϋδραμνίου, ορισμένες εκ των οποίων σχετίζονταν με θανατηφόρο πνευμονική υποπλασία, σε έγκυες γυναίκες, οι οποίες λάμβαναν τραστοζουμάμπη. Μελέτες σε ζώα της μαϋτανσίνης, μίας στενά σχετιζόμενης χημικής οντότητας της ίδιας κατηγορίας μαϋτανσινοειδών με το DM1, υποδεικνύουν ότι το DM1, το κυτταροτοξικό συστατικό αναστολής μικροσωληνίσκων της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης, αναμένεται να είναι τερατογόνο και δυνητικά εμβρυοτοξικό (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χορήγηση της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης σε έγκυες γυναίκες δεν συνιστάται και οι γυναίκες πριν μείνουν έγκυες θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα να προκληθεί βλάβη στο έμβryo. Οι γυναίκες που μένουν έγκυες θα πρέπει να επικοινωνούν αμέσως με τον γιατρό τους. Εάν μία έγκυος γυναίκα ακολουθεί θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη, συνιστάται η στενή παρακολούθηση από διεπιστημονική ομάδα.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εφόσον πολλά φαρμακευτικά προϊόντα απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα θηλάζοντα βρέφη, οι γυναίκες θα πρέπει να διακόπτουν τον θηλασμό πριν από την έναρξη θεραπείας με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Οι γυναίκες δύνανται να ξεκινήσουν τον θηλασμό 7 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Είναι άγνωστη η σημασία των αναφερόμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως η κούραση, η κεφαλαλγία, η ζάλη και η θαμπή όραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς που εμφανίζουν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (έξαψη, ρίγη, πυρεξία, δύσπνοια, υπόταση, συριγμός, βρογχόσπασμος και ταχυκαρδία) θα πρέπει να συμβουλευονται να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα μέχρι την αποδρομή των συμπτωμάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης έχει αξιολογηθεί σε 2.611 ασθενείς με καρκίνο του μαστού σε κλινικές μελέτες. Στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών:

- οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) ($> 0.5\%$ των ασθενών) ήταν η αιμορραγία, η πυρεξία, η θρομβοπενία, η δύσπνοια, το κοιλιακό άλγος, το μυοσκελετικό άλγος και ο έμετος.
- οι συχνότερες ADRs ($\geq 25\%$) με την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη ήταν η ναυτία, η κόπωση, το μυοσκελετικό άλγος, η αιμορραγία, η κεφαλαλγία, οι αυξημένες τρανσαμινάσες, η θρομβοπενία και η περιφερική νευροπάθεια. Η πλειοψηφία των ανεφερθέντων ADRs ήταν 1^{ου} ή 2^{ου} Βαθμού σοβαρότητας.
- οι συχνότερες ADRs Βαθμού ≥ 3 κατά NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) ($> 2\%$) ήταν η θρομβοπενία, τα αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, η αναιμία, η ουδετεροπενία, η κόπωση και η υποκαλιαιμία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) σε 2.611 ασθενείς υπό θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) παρατίθενται στη συνέχεια ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και τις κατηγορίες συχνότητας: Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας και κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC), οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) αναφέρθηκαν χρησιμοποιώντας τα κριτήρια NCI-CTCAE για την εκτίμηση της τοξικότητας.

Πίνακας 3 Κατάλογος υπό μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου (ADR) σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη σε κλινικές μελέτες

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Ουρολοίμωξη
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Θρομβοπενία, Αναιμία
	Συχνές	Ουδετεροπενία, Λευκοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Υπερευαισθησία στο φάρμακο
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Συχνές	Υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Περιφερική νευροπάθεια, Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη, Δυσγευσία, Επηρεασμένη μνήμη
Διαταραχές του οφθαλμού	Συχνές	Ξηροφθαλμία, Επιπεφυκίτιδα, Θαμπή όραση, Αυξημένη δακρύρροια
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αιμορραγία

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
	Συχνές	Υπέρταση
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	Επίσταξη, Βήχας, Δύσπνοια
	Όχι συχνές	Πνευμονίτιδα (ILD, Διάμεση πνευμονοπάθεια)
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Στοματίτιδα, Διάρροια, Έμετος, Ναυτία, Δυσκοιλιότητα, Ξηροστομία, Κοιλιακό άλγος
	Συχνές	Δυσπεψία, Ουλορραγία
Ηπατοχολικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αυξημένες τρανσαμινάσες
	Συχνές	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος
	Όχι συχνές	Ηπατοτοξικότητα, Οξώδης αναγεννητική υπερπλασία, Πυλαία υπέρταση
	Σπάνιες	Ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα, Κνησμός, Αλωπεκία, Διαταραχή των ονύχων, Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικός πόνος, Αρθραλγία, Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση, Πυρεξία, Εξασθένιση
	Συχνές	Περιφερικό οίδημα, Ρίγη
	Όχι συχνές	Εξαγγείωση στη θέση της ένεσης
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις
	Όχι συχνές	Πνευμονίτιδα από ακτινοβολία

Ο Πίνακας 3 δείχνει συγκεντρωτικά δεδομένα από τη συνολική περίοδο θεραπείας στις μελέτες MKM (N = 1871· ο διάμεσος αριθμός κύκλων θεραπείας με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη ήταν 10) και στην μελέτη KATHERINE (N = 740· ο διάμεσος αριθμός κύκλων θεραπείας ήταν 14).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Θρομβοπενία

Θρομβοπενία ή μειωμένα επίπεδα αιμοπεταλίων αναφέρθηκαν στο 24,9% των ασθενών στις κλινικές μελέτες MKM με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη και ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδηγούσε σε διακοπή της θεραπείας (2,6%). Η θρομβοπενία αναφέρθηκε στο 28,6% των ασθενών στις κλινικές μελέτες PKM με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη και ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε για όλους τους βαθμούς και για βαθμούς ≥ 3 και ήταν επίσης η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδηγούσε στη διακοπή της θεραπείας (4,2%), σε προσωρινές διακοπές της δόσης, και σε μειώσεις της δόσης. Η πλειονοπία των ασθενών είχε συμβάντα 1^{ου} ή 2^{ου} Βαθμού ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), με τα κατώτατα επίπεδα να σημειώνονται έως την ημέρα 8 και γενικά να βελτιώνονται σε 0^{ου} ή 1^{ου} Βαθμού ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Στις κλινικές μελέτες, η συχνότητα και η σοβαρότητα της θρομβοπενίας ήταν υψηλότερες σε Ασιάτες ασθενείς. Ανεξαρτήτως φυλής, η συχνότητα εμφάνισης των συμβάντων 3^{ου} ή 4^{ου} Βαθμού ($< 50.000/\text{mm}^3$) ήταν 8,7% στους ασθενείς με MKM που έλαβαν θεραπεία με τραστοζουμάμπη

εμτανσίνη και 5,7% στους ασθενείς με ΠΚΜ. Για τις τροποποιήσεις της δόσης στην περίπτωση της θρομβοπενίας, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Αιμορραγία

Αιμορραγικά συμβάντα αναφέρθηκαν στο 34,8% των ασθενών στις κλινικές μελέτες MKM με την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη και η συχνότητα εμφάνισης των σοβαρών αιμορραγικών συμβαμάτων (Βαθμού $\geq 3^{\text{ου}}$) ήταν 2,2%.

Αιμορραγικά συμβάντα αναφέρθηκαν στο 29,2% των ασθενών με ΠΚΜ και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων (Βαθμού $\geq 3^{\text{ου}}$) ήταν 0,4%, συμπεριλαμβανομένου ενός συμβάντος 5^{ου} Βαθμού. Σε ορισμένες από τις περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν, οι ασθενείς είχαν θρομβοπενία, ή λάμβαναν επίσης αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε άλλες περιπτώσεις δεν υπήρχαν γνωστοί επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις αιμορραγικών επεισοδίων με θανατηφόρα έκβαση τόσο στο MKM όσο και στον ΠΚΜ.

Αυξημένες τρανσαμινάσες (AST/ALT)

Έχει παρατηρηθεί αύξηση στα επίπεδα των τρανσαμινασών ορού (1^{ου}-4^{ου} βαθμού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.4). Οι αυξήσεις στις τρανσαμινάσες ήταν γενικά παροδικές. Έχει παρατηρηθεί αθροιστική επίδραση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης στα επίπεδα των τρανσαμινασών, και γενικά τα επίπεδα επανέρχονταν με τη διακοπή της θεραπείας. Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών αναφέρθηκαν στο 24,2% των ασθενών σε κλινικές μελέτες MKM. Αυξημένα επίπεδα AST και ALT 3^{ου} ή 4^{ου} Βαθμού αναφέρθηκαν στο 4,2% και 2,7% των ασθενών με MKM αντίστοιχα και συνήθως εμφανίζονταν στους πρώιμους κύκλους της θεραπείας (1-6). Αυξημένες τρανσαμινάσες αναφέρθηκαν στο 32,6% των ασθενών με ΠΚΜ. Αυξημένες τρανσαμινάσες 3^{ου} και 4^{ου} Βαθμού αναφέρθηκαν στο 1,6% των ασθενών με ΠΚΜ. Σε γενικές γραμμές, τα ηπατικά συμβάντα βαθμού $\geq 3^{\text{ου}}$ δεν σχετίστηκαν με πτωχή κλινική έκβαση. Οι επακόλουθες τιμές παρακολούθησης έτειναν να δείξουν βελτίωση σε εύρη που επέτρεπαν την παραμονή του ασθενούς στη μελέτη και τη συνέχιση της λήψης της υπό μελέτη θεραπείας στην ίδια ή σε μειωμένη δόση. Δεν παρατηρήθηκε σχέση ανάμεσα στην έκθεση στην τραστουζουμάμπη εμτανσίνη (AUC), στη μέγιστη συγκέντρωση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης στον ορό (C_{max}), στη συνολική έκθεση στην τραστουζουμάμπη (AUC), ή στη C_{max} του DM1 και στις αυξήσεις στις τρανσαμινάσες. Για τις τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων τρανσαμινασών, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας αναφέρθηκε στο 2,2% των ασθενών με MKM σε κλινικές μελέτες του MKM με την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Η πλειοψηφία των συμβάντων ήταν ασυμπτωματικές μειώσεις 1^{ου} ή 2^{ου} Βαθμού στο LVEF. Συμβάντα 3^{ου} ή 4^{ου} Βαθμού αναφέρθηκαν στο 0,4% των ασθενών με MKM. Σε μια μελέτη παρατήρησης (B039807), περίπου 22% (7 από τους 32) των ασθενών με MKM που ξεκίνησαν τραστουζουμάμπη εμτανσίνη με LVEF 40-49% κατά την αρχική μέτρηση, εμφάνισαν μείωση του LVEF κατά $>10\%$ από την αρχική μέτρηση και/ ή CHF· οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς είχαν άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας εμφανίστηκε στο 3% των ασθενών με ΠΚΜ, 3^{ου} Βαθμού στο 0,5% των ασθενών και κανένα συμβάν υψηλότερου βαθμού. Για τις τροποποιήσεις της δόσης στην περίπτωση μείωσης του LVEF, βλ. Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4.

Περιφερική νευροπάθεια

Η περιφερική νευροπάθεια, κυρίως 1^{ου} Βαθμού ως επί το πλείστον αισθητική, αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Σε ασθενείς με MKM, η συνολική συχνότητα εμφάνισης περιφερικής νευροπάθειας ήταν 29,0% και 8,6% για Βαθμό ≥ 2 . Σε ασθενείς με ΠΚΜ, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ήταν 32,0% και 10,1% για Βαθμό ≥ 2 .

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα: έξαψη, ρίγη, πυρεξία, δύσπνοια, υπόταση, συριγμός, βρογχόσπασμος και ταχυκαρδία. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 4,0% των ασθενών σε κλινικές μελέτες MKM με την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη, όπου αναφέρθηκαν έξι συμβάντα 3^{ου} Βαθμού και κανένα συμβάν 4^{ου} Βαθμού. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις αναφέρθηκαν

στο 1,6% των ασθενών με ΠΚΜ, ενώ δεν αναφέρθηκαν συμβάντα 3^{ου} ή 4^{ου} Βαθμού. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις απέδραμαν μέσα σε μερικές ώρες έως μία ημέρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης. Δεν παρατηρήθηκε σχέση με τη δόση στις κλινικές μελέτες. Για τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Υπερευαισθησία αναφέρθηκε στο 2,6% των ασθενών σε κλινικές μελέτες MKM με την τραστοουζουμάμπη εμτανσίνη, με αναφερόμενα ένα συμβάν Βαθμού 3^{ου} και ένα Βαθμού 4^{ου}. Υπερευαισθησία αναφέρθηκε στο 2,7% των ασθενών με ΠΚΜ, με 3^{ου} Βαθμού στο 0,4% των ασθενών και κανένα συμβάν υψηλότερου βαθμού. Συνολικά, η πλειοψηφία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα και υποχώρησαν κατά τη θεραπεία. Για τις τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσολογικής απάντησης στην τραστοουζουμάμπη εμτανσίνη. Ένα σύνολο 1.243 ασθενών από επτά κλινικές μελέτες εξετάστηκαν σε πολλαπλά χρονικά σημεία για απαντήσεις αντισωμάτων κατά των φαρμάκων (anti-drug antibody, ADA) στην τραστοουζουμάμπη εμτανσίνη. Μετά από τη χορήγηση της δόσης τραστοουζουμάμπης εμτανσίνης, το 5,1% (64/1243) των ασθενών ήταν θετικοί στην εξέταση για αντισώματα κατά της τραστοουζουμάμπης εμτανσίνης σε ένα ή περισσότερα χρονικά σημεία μετά από τη δόση. Στις μελέτες Φάσης I και Φάσης II, το 6,4% (24/376) των ασθενών ήταν θετικοί στην εξέταση για αντισώματα κατά της τραστοουζουμάμπης εμτανσίνης. Στη μελέτη EMILIA (TDM4370g / BO21977), το 5,2% (24/466) των ασθενών ήταν θετικοί στην εξέταση για αντισώματα κατά της τραστοουζουμάμπης εμτανσίνης, εκ των οποίων 13 ήταν επίσης θετικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα. Στη μελέτη KATHERINE (BO27938), το 4,0% (16/401) των ασθενών ήταν θετικοί στην εξέταση για αντισώματα κατά της τραστοουζουμάμπης εμτανσίνης, εκ των οποίων οι 5 ήταν επίσης θετικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα. Λόγω της χαμηλής εμφάνισης αντισωμάτων κατά του φαρμάκου, η επίδραση αυτών των αντισωμάτων στη φαρμακοκινητική, τη φαρμακοδυναμική, την ασφάλεια ή/και την αποτελεσματικότητα της τραστοουζουμάμπης εμτανσίνης δεν είναι γνωστή.

Εξαγγείωση

Αντιδράσεις εξαιτίας της εξαγγείωσης έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες με την τραστοουζουμάμπη εμτανσίνη. Οι εν λόγω αντιδράσεις ήταν συνήθως ήπιες ή μέτριες και αποτελούνταν από ερύθημα, ευαισθησία, δερματικό ερεθισμό, πόνο ή οίδημα στο σημείο της έγχυσης. Οι αντιδράσεις αυτές έχουν παρατηρηθεί συχνότερα σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση. Στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία, περιπτώσεις επιδερμικής βλάβης ή νέκρωσης μετά από εξαγγείωση έχουν κατ'εξάιρεση παρατηρηθεί εντός ημερών έως εβδομάδων μετά την έγχυση. Η ειδική θεραπεία για την εξαγγείωση από την τραστοουζουμάμπη εμτανσίνη είναι άγνωστη αυτή τη στιγμή (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

Οι πίνακες 4 και 5 παρουσιάζουν τις μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστοουζουμάμπη εμτανσίνη στην κλινική μελέτη DM4370g/BO21977/EMILIA και στη μελέτη BO27938/KATHERINE.

Πίνακας 4 Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη στη μελέτη TDM4370g/BO21977/EMILIA

Παράμετρος	Τραστοζουμάμπη εμτανσίνη (N=490)		
	Όλοι οι βαθμοί %	3 ^{ος} βαθμού (%)	4 ^{ος} βαθμού (%)
Ηπατικές			
Αυξημένη χολερυθρίνη	21	< 1	0
Αυξημένη AST	98	8	< 1
Αυξημένη ALT	82	5	< 1
Αιματολογικές			
Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	85	14	3
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	63	5	1
Μειωμένα ουδετερόφιλα	41	4	< 1
Κάλιο			
Μειωμένο κάλιο	35	3	< 1

Πίνακας 5 Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη στη μελέτη BO27938/KATHERINE

Παράμετρος	Τραστοζουμάμπη εμτανσίνη (N=740)		
	Όλοι οι Βαθμοί %	3 ^{ος} Βαθμού (%)	4 ^{ος} Βαθμού (%)
Ηπατικές			
Αυξημένη χολερυθρίνη	11	0	0
Αυξημένη AST	79	< 1	0
Αυξημένη ALT	55	< 1	0
Αιματολογικές			
Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	51	4	2
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	31	1	0
Μειωμένα ουδετερόφιλα	24	1	0
Κάλιο			
Μειωμένο κάλιο	26	2	< 1

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία από την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων αντιδράσεων και θα πρέπει να ξεκινά η χορήγηση κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με τη θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη, οι περισσότερες εκ των οποίων σχετίζονται με θρομβοπενία, και υπήρξε ένας θάνατος. Στο θανατηφόρο περιστατικό, ο ασθενής έλαβε κατά λάθος 6 mg/kg τραστοζουμάμπης εμτανσίνης και κατέληξε περίπου 3 εβδομάδες μετά από την υπερδοσολογία. Δεν έχει θεμελιωθεί αιτιατή σχέση με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου, αναστολείς HER2, κωδικός ATC: L01FD03

Μηχανισμός δράσης

Το Kadcyla, τραστουζουμάμπη εμτανσίνη, είναι ένα HER2-στοχευμένο συζευγμένο αντίσωμα-φάρμακο, το οποίο περιέχει την εξανθρωποποιημένη αντι-HER2 IgG1, τραστουζουμάμπη, η οποία συνδέεται ομοιοπολικά με τον αναστολέα μικροσωληνίσκων DM1 (παράγωγο της μαϊτανσίνης) μέσω του σταθερού θειοαιθερικού συνδέτη MCC (4-[N-maleimidomethyl] cyclohexane-1-carboxylate). Το emtansine αναφέρεται στο σύμπλεγμα MCC-DM1. Κατά μέσο όρο 3,5 μόρια DM1 συζευγνύονται σε κάθε μόριο τραστουζουμάμπης.

Η σύζευξη του DM1 στην τραστουζουμάμπη συνεπάγεται την εκλεκτικότητα του κυτταροτοξικού παράγοντα για τα καρκινικά κύτταρα που υπερεκφράζουν τον HER2, αυξάνοντας κατά συνέπεια την ενδοκυττάρια παροχή DM1 απευθείας στα κακοήγη κύτταρα. Με τη δέσμευσή του στον HER2, η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη υπόκειται σε διαμεσολαβούμενη από τον υποδοχέα εσωτερίκευση και επακόλουθη λυσοσωμική αποδόμηση, οδηγώντας στην απελευθέρωση κυτταροτοξικών καταβολιτών που περιέχουν DM1 (κυρίως λυσίνη-MCC-DM1).

Η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη διαθέτει τους μηχανισμούς δράσης τόσο της τραστουζουμάμπης όσο και του DM1

- Η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη, όπως και η τραστουζουμάμπη, δεσμεύεται στην περιοχή IV του εξωκυττάριου τμήματος του HER2 (ECD), καθώς και στους υποδοχείς Fcγ και το συμπλήρωμα C1q. Επιπλέον, η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη, όπως και η τραστουζουμάμπη, αναστέλλει την αποκοπή του εξωκυττάριου τμήματος του HER2 ECD, αναστέλλει τη σηματοδότηση μέσω του μονοπατιού της φωσφατιδυλινοσιτολ 3-κινάσης (PI3-K), και διαμεσολαβεί την εξαρτώμενη από το αντίσωμα, κυτταρικά επαγόμενη κυτταροτοξικότητα (ADCC) σε ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου του μαστού, τα οποία υπερεκφράζουν τον HER2.
- Το DM1, το κυτταροτοξικό συστατικό της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης, δεσμεύεται στην τουμπουλίνη. Αναστέλλοντας τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης, τόσο το DM1 όσο και η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη προκαλούν τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G2/M, οδηγώντας τελικά σε αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο. Τα αποτελέσματα των *in vitro* δοκιμασιών κυτταροτοξικότητας δείχνουν ότι το DM1 είναι 20-200 φορές δραστικότερο από τις ταξάνες και τα αλκαλοειδή της βίνκα.
- Ο συνδέτης MCC έχει σχεδιαστεί ώστε να περιορίζει τη συστηματική απελευθέρωση και να αυξάνει τη στοχευμένη παροχή του DM1, όπως καταδεικνύεται από τον εντοπισμό πολύ χαμηλών επιπέδων ελεύθερου DM1 στο πλάσμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Πρώιμος Καρκίνος του Μαστού

BO27938 (KATHERINE)

Η BO27938 (KATHERINE) ήταν μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής επισημάνσης δοκιμή 1486 ασθενών με HER2-θετικό, πρώιμο καρκίνο του μαστού με υπολειπόμενο διηθητικό όγκο (ασθενείς που δεν είχαν επιτύχει πλήρη ιστοπαθολογική ανταπόκριση (pathological Complete Response, pCR)) στο μαστό και/ή στους μασχαλαίους λεμφαδένες μετά την ολοκλήρωση της προεγχειρητικής συστηματικής θεραπείας που περιελάμβανε χημειοθεραπεία και HER2-στοχευμένη θεραπεία. Οι ασθενείς μπορούσαν να έχουν λάβει περισσότερες από μία HER2-στοχευμένες

θεραπείες. Οι ασθενείς έλαβαν ακτινοθεραπεία και/ή ορμονική θεραπεία ταυτόχρονα με τη θεραπεία της μελέτης, σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Τα δείγματα όγκου μαστού απαιτούνταν να παρουσιάζουν υπερέκφραση του HER2 που ορίστηκε ως βαθμολογία 3+ βάσει ανοσοϊστοχημείας (IHC) ή αναλογία ενίσχυσης $\geq 2,0$ σε in situ υβριδισμό (ISH), που προσδιορίστηκε σε κεντρικό εργαστήριο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν τραστοζουμάμπη ή τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε βάσει κλινικού σταδίου κατά την παρουσίαση (εγχειρήσιμοι έναντι μη εγχειρήσιμων), κατάστασης ορμονικού υποδοχέα, προεγχειρητικής HER2-στοχευμένης θεραπείας (τραστοζουμάμπη, τραστοζουμάμπη συν επιπλέον HER2-στοχευμένο[ς] παράγοντα[ς]), και ιστοπαθολογικής κατάστασης των λεμφαδένων που αξιολογήθηκε μετά από προεγχειρητική θεραπεία.

Η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 3,6 mg/kg την Ημέρα 1 ενός κύκλου 21 ημερών. Η τραστοζουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 6 mg/kg κατά την Ημέρα 1 ενός κύκλου 21 ημερών. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη ή τραστοζουμάμπη για συνολικά 14 κύκλους, εκτός εάν υπήρξε υποτροπή της νόσου, ανάκληση της συγκατάθεσης ή μη αποδεκτή τοξικότητα, όποιο και αν συνέβαινε πρώτο. Ασθενείς που διέκοψαν την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη μπορούσαν να ολοκληρώσουν την προτιθέμενη για αυτούς διάρκεια θεραπείας της μελέτης για έως και 14 κύκλους HER2-στοχευμένης θεραπείας με τραστοζουμάμπη, εφόσον αυτό θεωρούνταν κατάλληλο, με βάση τα ζητήματα τοξικότητας και τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η Επιβίωση Ελεύθερη Διηθητικής Νόσου (Invasive Disease-Free Survival, IDFS). Η IDFS ορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως το πρώτο περιστατικό υποτροπής ομόπλευρου διηθητικού όγκου στο μαστό, ομόπλευρης τοπικής ή περιοχικής υποτροπής του διηθητικού καρκίνου του μαστού, απομακρυσμένης υποτροπής, ετερόπλευρου διηθητικού καρκίνου του μαστού, ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία. Επιπρόσθετα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν την IDFS, συμπεριλαμβανομένου του δεύτερου πρωτογενούς καρκίνου πέραν του μαστού, της επιβίωσης ελεύθερης νόσου (disease-free survival, DFS), της συνολικής επιβίωσης (OS) και του διαστήματος ελεύθερου απομακρυσμένης υποτροπής (distant recurrence-free interval, DRFI).

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τα χαρακτηριστικά του όγκου κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν περίπου 49 έτη (εύρος 23-80 ετών), 72,8% ήταν Λευκοί, 8,7% ήταν Ασιάτες και 2,7% ήταν Μαύροι ή Αφροαμερικανοί. Όλοι, εκτός από 5 ασθενείς, ήταν γυναίκες· 3 άνδρες συμπεριλήφθηκαν στο σκέλος της τραστοζουμάμπης και 2 στο σκέλος της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης. Το 22,5% των ασθενών εντάχθηκαν στη Βόρεια Αμερική, 54,2% στην Ευρώπη και 23,3% στον υπόλοιπο κόσμο. Προγνωστικά χαρακτηριστικά του όγκου, συμπεριλαμβανομένης της κατάστασης ορμονικού υποδοχέα (θετικοί: 72,3%, αρνητικοί: 27,7%), του κλινικού σταδίου κατά την παρουσίαση (μη εγχειρήσιμοι: 25,3%, εγχειρήσιμοι: 74,8%) και της ιστοπαθολογικής κατάστασης των λεμφαδένων μετά από προεγχειρητική θεραπεία (θετικοί λεμφαδένες: 46,4%, αρνητικοί λεμφαδένες ή που δεν αξιολογήθηκαν: 53,6%) ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών της μελέτης.

Η πλειονότητα των ασθενών (76,9%) είχαν λάβει ένα εισαγωγικό χημειοθεραπευτικό θεραπευτικό σχήμα που περιείχε ανθρακυκλίνη. Το 19,5% των ασθενών έλαβαν και άλλο HER2-στοχευμένο παράγοντα επιπλέον της τραστοζουμάμπης, ως μέρος της εισαγωγικής θεραπείας. Το 93,8% των ασθενών αυτών έλαβαν περτουζουμάμπη. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει ταξάνες ως μέρος της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας.

Κατά τη στιγμή της κύριας ανάλυσης, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στο IDFS σε ασθενείς που έλαβαν τραστοζουμάμπη εμτανσίνη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν τραστοζουμάμπη, βλ. Πίνακα 6.

Η τελική περιγραφική ανάλυση IDFS διεξήχθη όταν είχαν παρατηρηθεί 385 συμβάντα IDFS και έδειξε αποτελέσματα που συνάδουν με την κύρια ανάλυση (HR = 0,54, 95% CI: 0,44 – 0,66), βλ. Εικόνα 1. Η δεύτερη διάμεση ανάλυση OS πραγματοποιήθηκε μετά από διάμεση παρακολούθηση 101

μηνών και έδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS σε ασθενείς που έλαβαν τραστουζουμάμπη εμτανσίνη σε σύγκριση με τραστουζουμάμπη (μη στρωματοποιημένη HR = 0,66, 95% CI: 0,51 – 0,87, p = 0,0027). Βλ. τον Πίνακα 6 και την Εικόνα 2.

Πίνακας 6 Περίληψη αποτελεσματικότητας από τη μελέτη BO27938 (KATHERINE)

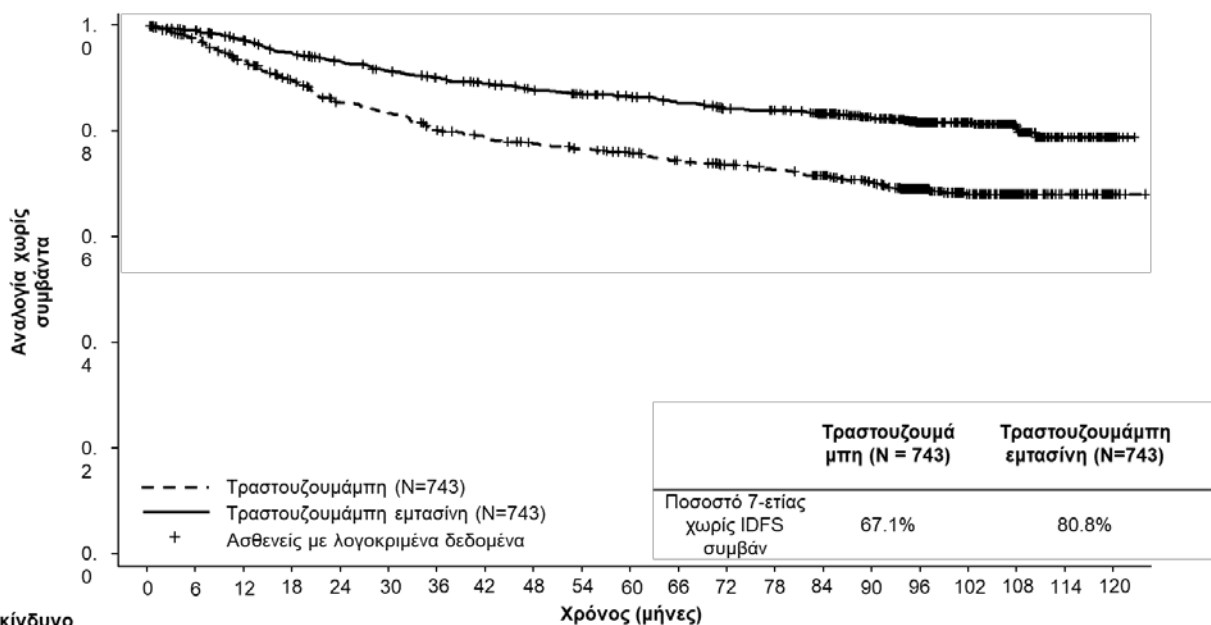
	Τραστουζουμάμπη N = 743	Τραστουζουμάμπη Εμτανσίνη N = 743
Κύριο Καταληκτικό σημείο		
Επιβίωση Ελεύθερη Διηθητικής Νόσου (IDFS)^{1,3}		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	165 (22,2%)	91 (12,2%)
HR [95% ΔΕ]	0,50 [0,39, 0,64]	
Τιμή p (Ελεγχος Log-Rank, μη διαστρωματοποιημένος)	<0,0001	
Ποσοστό τριετίας χωρίς συμβάν ² , % [95% ΔΕ]	77,02 [73,78, 80,26]	88,27 [85,81, 90,72]
Δευτερεύοντα Καταληκτικά σημεία³		
Συνολική Επιβίωση (OS)⁴		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	126 (17,0%)	89 (12,0%)
HR [95% ΔΕ]	0,66 [0,51, 0,87]	
Τιμή p (Ελεγχος Log-Rank, μη διαστρωματοποιημένος)	0,0027	
Ποσοστό επταετίας χωρίς συμβάν ² , % [95% ΔΕ]	84,4 [81,58, 87,16]	89,1 [86,71, 91,42]
IDFS συμπεριλαμβανομένου του δεύτερου πρωτογενούς καρκίνου πέραν του μαστού^{1,5}		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	167 (22,5%)	95 (12,8%)
HR [95% ΔΕ]	0,51 [0,40, 0,66]	
Τιμή p (Ελεγχος Log-Rank, μη διαστρωματοποιημένος)	<0,0001	
Ποσοστό τριετίας χωρίς συμβάν ² , % [95% ΔΕ]	76,9 [73,65, 80,14]	87,7 [85,18, 90,18]
Επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS)^{1,5}		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	167 (22,5%)	98 (13,2%)
HR [95% ΔΕ]	0,53 [0,41, 0,68]	
Τιμή p (Ελεγχος Log-Rank, μη διαστρωματοποιημένος)	<0,0001	
Ποσοστό τριετίας χωρίς συμβάν ² , % [95% ΔΕ]	76,9 [73,65, 80,14]	87,41 [84,88, 89,93]
Διάστημα ελεύθερο απομακρυσμένης υποτροπής (DRFD)^{1,5}		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	121 (16,3%)	78 (10,5%)
HR [95% ΔΕ]	0,60 [0,45, 0,79]	
Τιμή p (Ελεγχος Log-Rank, μη διαστρωματοποιημένος)	0,0003	
Ποσοστό τριετίας χωρίς συμβάν ² , % [95% ΔΕ]	83,0 [80,10, 85,92]	89,7 [87,37, 92,01]

Κλειδί για τις συντομογραφίες (Πίνακας 6): HR: Λόγος κινδύνου; ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης,

1. Δεδομένα από την κύρια ανάλυση

2. Ποσοστό τριετίας χωρίς συμβάν και ποσοστό επταετούς επιβίωσης, όπως προκύπτουν από εκτιμήσεις Kaplan-Meier
3. Ιεραρχικοί έλεγχοι που εφαρμόστηκαν για την IDFS και την OS
4. Δεδομένα από τη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση OS
5. Αυτά τα δευτερεύοντα τελικά σημεία δεν προσαρμόστηκαν για πολλαπλότητα

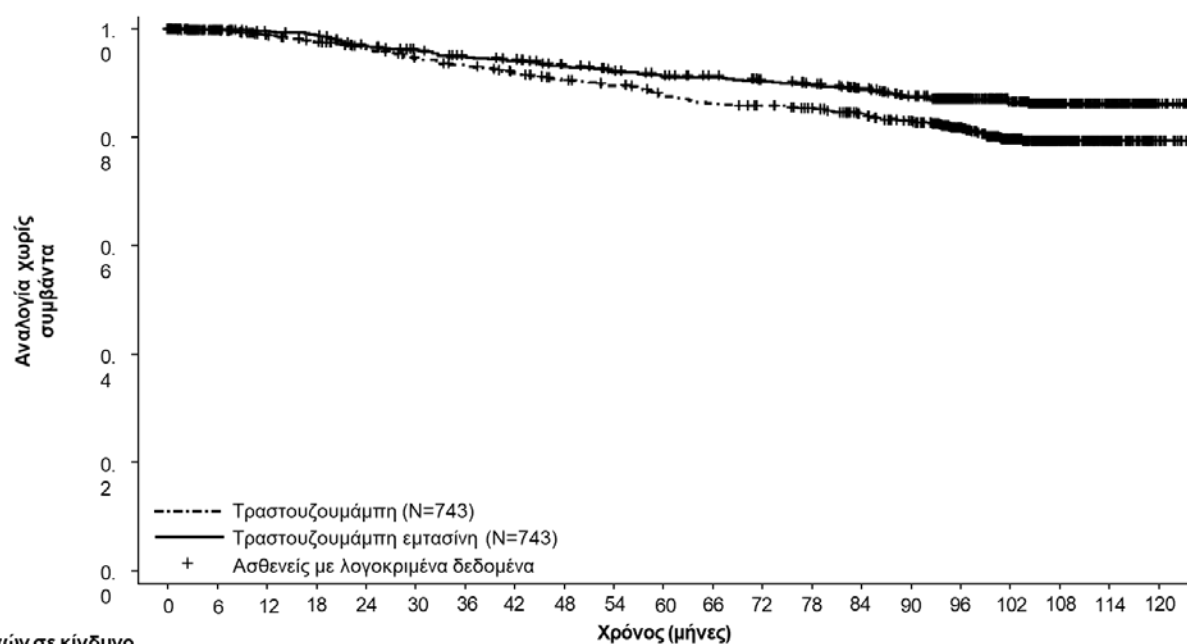
Εικόνα 1 Καμπύλη Επιβίωσης Χωρίς Διηθητική Νόσο Kaplan-Meier στη μελέτη KATHERINE (Ενημερωμένη ανάλυση)



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

**Εικόνα 2 Καμπύλη συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier στη μελέτη KATHERINE
(Ενημερωμένη ανάλυση)**



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

Στη μελέτη KATHERINE, παρατηρήθηκε συνεπές θεραπευτικό όφελος της τραστοζουμάμπης εμτασίνης στην IDFS σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αξιολογήθηκαν, υποστηρίζοντας του συνολικό αποτέλεσμα.

TDM4370g/BO21977/(EMILIA)

Διεξήχθη μία φάσης ΙΙΙ, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διεθνής, ανοιχτού σχεδιασμού κλινική μελέτη σε ασθενείς με HER2-θετικό, ανεγχείρητο, τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού (ΤΠΚΜ) ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού (ΜΚΜ), οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με βάση τις ταξάνες και την τραστουζουμάμπη, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με τραστουζουμάμπη και ταξάνη σε επικουρικό πλαίσιο και οι οποίοι εμφάνισαν υποτροπή κατά τη διάρκεια ή σε διάστημα έξι μηνών από την ολοκλήρωση της επικουρικής θεραπείας. Μόνο οι ασθενείς με βαθμολογία 0 ή 1 στην κατάσταση λειτουργικότητας Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ήταν κατάλληλοι. Πριν από την ένταξη, τα δείγματα του καρκίνου του μαστού ήταν απαραίτητο να επιβεβαιωθούν κεντρικά ως προς την κατάσταση θετικότητας του HER2, η οποία ορίζεται ως βαθμολογία 3 + κατά IHC ή γονιδιακή ενίσχυση κατά ISH. Τα αρχικά χαρακτηριστικά των ασθενών και του όγκου ήταν καλά ισοσκελισμένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Οι ασθενείς, οι οποίοι είχαν ακολουθήσει θεραπεία για εγκεφαλικές μεταστάσεις, ήταν κατάλληλοι για ένταξη εάν δεν έχρηζαν θεραπείας για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην τραστουζουμάμπη εμτανσίνη, η διάμεση ηλικία ήταν τα 53 έτη, οι περισσότεροι ασθενείς ήταν γυναίκες (99,8%), η πλειοψηφία των ασθενών άνηκε στην Καυκάσια φυλή (72%), και το 57% είχε νόσο θετική στον υποδοχέα των οιστρογόνων και/ή προγεστερόνης. Η μελέτη συνέκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης με εκείνη της λαπατινίμης συν καπεσιταμπίνη. Συνολικά, 991 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην τραστουζουμάμπη εμτανσίνη ή λαπατινίμη συν καπεσιταμπίνη ως εξής:

- Σκέλος τραστουζουμάμπης εμτανσίνης: 3,6 mg/kg τραστουζουμάμπης εμτανσίνης ενδοφλεβίως με έγχυση διάρκειας 30-90 λεπτών στην Ημέρα 1 κύκλου 21 ημερών
- Σκέλος ελέγχου (λαπατινίμη συν καπεσιταμπίνη): 1.250 mg/ημέρα λαπατινίμης από του στόματος άπαξ ημερησίως σε κύκλο 21 ημερών συν 1.000 mg/m² από του στόματος καπεσιταμπίνης δις ημερησίως στις ημέρες 1-14 κύκλου 21 ημερών

Τα συγκύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση της ανεξάρτητης επιτροπής εξέτασης (IRC) και η συνολική επιβίωση (OS) (βλέπε Πίνακα 7 και Εικόνες 3 έως 4).

Ο χρόνος έως την εξέλιξη των συμπτωμάτων, ο οποίος ορίζεται από τη μείωση κατά 5 βαθμούς στη βαθμολογία της υποκλίμακας TOI-B (Trials Outcome Index-Breast – Δείκτης έκβασης μελετών– Μαστός) του ερωτηματολογίου FACT-B QoL (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life – Λειτουργική εκτίμησης της αντικαρκινικής θεραπείας - Ποιότητα ζωής μαστού) εκτιμήθηκε, επίσης, κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης. Μεταβολή κατά 5 βαθμούς στην κλίμακα TOI-B θεωρείται κλινικά σημαντική. Το Kadcyla επιβράδυνε τον αναφερθέντα από τον ασθενή χρόνο έως την εξέλιξη του συμπτώματος για 7,1 μήνες συγκριτικά με τους 4,6 μήνες για το σκέλος ελέγχου (Λόγος κινδύνου 0,796 (0,667, 0,951), τιμή p 0,0121). Τα δεδομένα προέρχονται από μία μελέτη ανοιχτού σχεδιασμού και δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

Πίνακας 7 Σύνοψη αποτελεσματικότητας από τη μελέτη TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Λαπατινίμπη + καπεσιταμπίνη n = 496	Τραστουζουμάμπη εμτανσίνη n = 495
Κύρια καταληκτικά σημεία		
Ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση της ανεξάρτητης επιτροπής εξέτασης (IRC)		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Διάμεση διάρκεια ελεύθερης επιδείνωσης επιβίωσης (PFS) (μήνες)	6,4	9,6
Λόγος κινδύνου (διαστρωματοποιημένος*)	0,650	
95% ΔΕ για τον λόγο κινδύνου	(0,549, 0,771)	
Τιμή p (έλεγχος Log-rank, διαστρωματοποιημένος*)	< 0,0001	
Συνολική επιβίωση (OS)**		
Αριθμός (%) ασθενών που πέθαναν	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Διάμεση διάρκεια επιβίωσης (μήνες)	25,1	30,9
Λόγος κινδύνου (διαστρωματοποιημένος*)	0,682	
95% ΔΕ για τον λόγο κινδύνου	(0,548, 0,849)	
Τιμή p (έλεγχος Log-rank*)	0,0006	
Κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
Ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Διάμεση διάρκεια ελεύθερης επιδείνωσης επιβίωσης (PFS) (μήνες)	5,8	9,4
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ)	0,658 (0,560, 0,774)	
Τιμή p (έλεγχος Log-rank*)	<0,0001	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)		
Ασθενείς με μετρήσιμη νόσο	389	397
Αριθμός ασθενών με OR (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Διαφορά (95% ΔΕ)	12,7% (6,0, 19,4)	
Τιμή p (έλεγχος χ τετράγωνο Mantel- Haenszel*)	0,0002	

	Λαπατινίμνη + καπεσιταμπίνη n = 496	Τραστουζουμάμνη εμτανσίνη n = 495
Διάρκεια αντικειμενικής ανταπόκρισης (μήνες)		
Αριθμός ασθενών με OR	120	173
Διάμεσο ΔΕ 95%	6,5 (5,5, 7,2)	12,6 (8,4, 20,8)

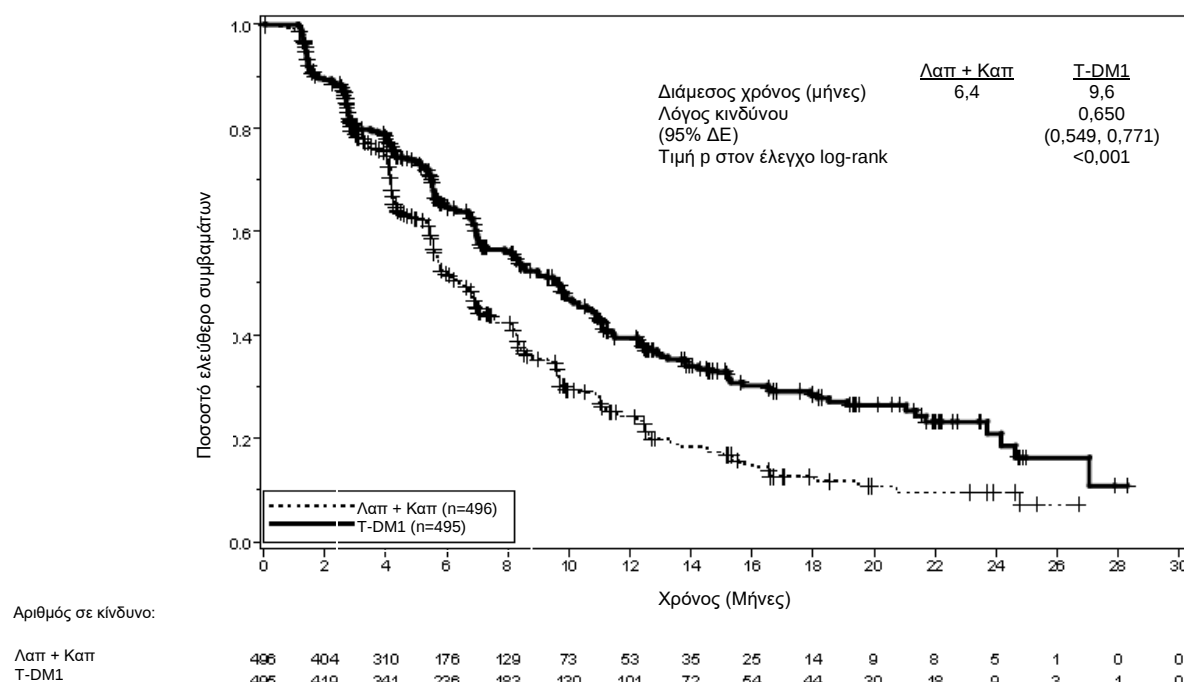
OS: συνολική επιβίωση, PFS: ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση, ORR: ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OR: αντικειμενική ανταπόκριση, IRC: ανεξάρτητη επιτροπή εξέτασης, HR: λόγος κινδύνου, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

* Διαστρωμάτωση ανά: περιοχή του πλανήτη (Ηνωμένες Πολιτείες, Δυτική Ευρώπη, άλλο), αριθμός προηγούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων για την τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο (0-1 έναντι > 1), και τη σπλαχνική έναντι μη σπλαχνικής νόσου.

** Η ενδιάμεση ανάλυση για τη συνολική επιβίωση (OS) πραγματοποιήθηκε όταν παρατηρήθηκαν 331 συμβάντα. Από τη στιγμή που σημειώθηκε υπέρβαση του ορίου αποτελεσματικότητας στη συγκεκριμένη ανάλυση, η συγκεκριμένη ανάλυση θεωρείται οριστική.

Παρατηρήθηκε όφελος από τη θεραπεία στην υποομάδα των ασθενών, οι οποίοι είχαν εμφανίσει υποτροπή σε διάστημα 6 μηνών από την ολοκλήρωση της επικουρικής θεραπείας και δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική αντικαρκινική θεραπεία σε μεταστατικό πλαίσιο (n=118). Οι λόγοι κινδύνου για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ήταν 0.51 (95% ΔΕ: 0,30, 0,85) και 0,61 (95% ΔΕ: 0,32, 1,16), αντίστοιχα. Η διάμεση ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS) για την ομάδα της τραστουζουμάμνης εμτανσίνης ήταν 10,8 μήνες και δεν επετεύχθη, αντίστοιχα, συγκριτικά με τους 5,7 μήνες και τους 27,9 μήνες, αντίστοιχα, για την ομάδα της λαπατινίμνης συν καπεσιταμπίνη.

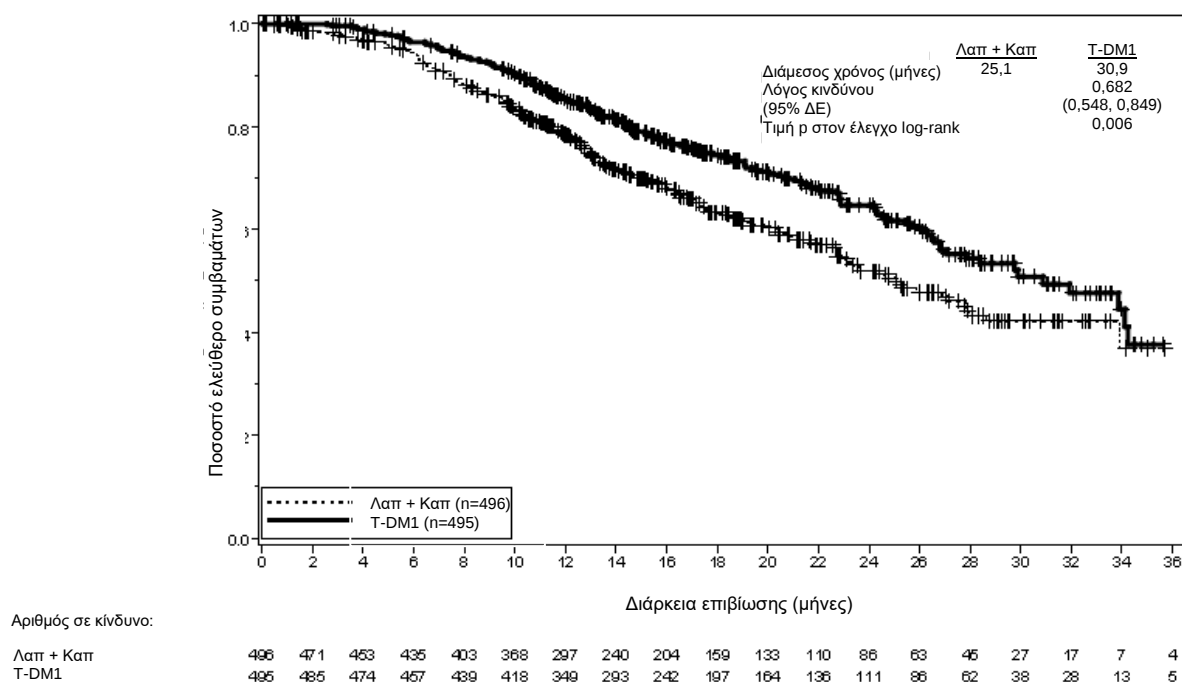
Εικόνα 3 Καμπύλη Kaplan-Meier της ελεύθερης επιδείνωσης επιβίωσης σύμφωνα με την εκτίμηση της ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης (IRC)



T-DM1: τραστουζουμάμνη εμτανσίνη, Λαπ: λαπατινίμνη, Καπ: καπεσιταμπίνη, IRC: ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης

Ο λόγος κινδύνου εκτιμάται βάσει διαστρωματοποιημένου μοντέλου Cox. Η τιμή p εκτιμάται βάσει διαστρωματοποιημένου ελέγχου log-rank.

Εικόνα 4 Καμπύλη συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier



T-DM1: τραστοζουμάμπη εμτανσίνη, Λαπ: λαπατινίμπη, Καπ: καπεσιταμίνη,
Ο λόγος κινδύνου εκτιμάται βάσει στρωματοποιημένου μοντέλου Cox. Η τιμή p εκτιμάται βάσει στρωματοποιημένου ελέγχου log-rank.

Στη μελέτη TDM4370g/BO21977, παρατηρήθηκε συνεπές όφελος από τη θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη στην πλειοψηφία των προκαθορισμένων υποομάδων που αξιολογήθηκαν, υποστηρίζοντας την ισχύ του συνολικού αποτελέσματος. Στην υποομάδα των ασθενών με νόσο αρνητική σε ορμονικούς υποδοχείς (n=426), οι λόγοι κινδύνου για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ήταν 0,56 (95% ΔΕ: 0,44, 0,72) και 0,75 (95% ΔΕ: 0,54, 1,03), αντίστοιχα. Στην υποομάδα ασθενών με νόσο θετική σε ορμονικούς υποδοχείς (n=545), οι λόγοι κινδύνου για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ήταν 0,72 (95% ΔΕ: 0,58, 0,91) και 0,62 (95% ΔΕ: 0,46, 0,85), αντίστοιχα.

Στην υποομάδα των ασθενών με μη μετρήσιμη νόσο (n=205), βάσει των εκτιμήσεων της ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης (IRC), οι λόγοι κινδύνου για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ήταν 0,91 (95% ΔΕ: 0,59, 1,42) και 0,96 (95% ΔΕ: 0,54, 1,68), αντίστοιχα. Στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (n=138 σε αμφότερα τα σκέλη θεραπείας) οι λόγοι κινδύνου για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ήταν 1,06 (95% CI: 0,68, 1,66) και 1,05 (95% CI: 0,58, 1,91), αντίστοιχα. Στους ασθενείς ηλικίας 65 έως 74 ετών (n=113), βάσει των εκτιμήσεων της ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης (IRC), οι λόγοι κινδύνου για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ήταν 0,88 (95% ΔΕ: 0,53, 1,45) και 0,74 (95% ΔΕ: 0,37, 1,47), αντίστοιχα. Για τους ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω, βάσει των εκτιμήσεων της ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης (IRC), οι λόγοι κινδύνου για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ήταν 3,51 (95% ΔΕ: 1,22, 10,13) και 3,45 (95% ΔΕ: 0,94, 12,65), αντίστοιχα. Η υποομάδα των ασθενών ηλικίας 75 ετών ή άνω δεν επέδειξε όφελος για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) ή τη συνολική επιβίωση (OS), αλλά ήταν πολύ μικρή (n=25) για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

Στην περιγραφική ανάλυση παρακολούθησης συνολικής επιβίωσης, ο λόγος κινδύνου ήταν 0,75 (95% ΔΕ 0,64, 0,88). Η διάμεση διάρκεια συνολικής επιβίωσης ήταν 29,9 μήνες στο σκέλος της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης σε σύγκριση με 25,9 μήνες στο σκέλος λαπατινίμπης συν καπεσιταμίνη. Κατά τη στιγμή της περιγραφικής ανάλυσης παρακολούθησης συνολικής επιβίωσης, συνολικά 27,4% των ασθενών μεταπήδησαν από το σκέλος της λαπατινίμπης συν καπεσιταμίνη στο σκέλος της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης. Σε μία ανάλυση ευαισθησίας στην οποία αποκóπτονται οι ασθενείς από τα δεδομένα τη στιγμή της μεταπήδησης, ο λόγος κινδύνου ήταν 0,69 (95% ΔΕ 0,59,

0,82). Τα αποτελέσματα αυτής της περιγραφικής ανάλυσης παρακολούθησης είναι σύμφωνα με την επιβεβαιωτική ανάλυση συνολικής επιβίωσης.

TDM4450g

Μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη φάσης II αξιολόγησε τις επιδράσεις της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης έναντι της τραστοζουμάμπης συν δοσεταξέλη σε ασθενείς με HER2-θετικό ΜΚΜ, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για τη μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη 3,6 mg/kg τραστοζουμάμπης εμτανσίνης ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες (n = 67) ή ενδοφλέβιας δόσης εφόδου 8 mg/kg τραστοζουμάμπης, ακολουθούμενη από 6 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες συν 75-100 mg/m² δοσεταξέλης ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες (n = 70).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή. Η διάμεση ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) ήταν 9,2 μήνες στο σκέλος της τραστοζουμάμπης συν δοσεταξέλη και 14,2 μήνες στο σκέλος της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης (λόγος κινδύνου, 0,59, p = 0,035), με διάμεση παρακολούθηση περίπου 14 μηνών σε αμφοτέρωτα τα σκέλη. Το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν 58,0% με την τραστοζουμάμπη συν δοσεταξέλη και 64,2% με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν επετεύχθη με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη έναντι 9,5 μηνών στο σκέλος ελέγχου.

TDM4374g

Μία μελέτη φάσης II, ενός σκέλους, ανοιχτού σχεδιασμού αξιολόγησε τις επιδράσεις της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης σε ασθενείς με HER2-θετικό ανιάτο, τοπικό προχωρημένο (ΤΠΚΜ) ή μεταστατικό (ΜΚΜ) καρκίνο του μαστού. Όλοι οι ασθενείς είχαν ακολουθήσει προηγούμενες θεραπείες με στόχο τον HER2 (τραστοζουμάμπη και λαπατινίμπη), και χημειοθεραπεία (ανθρακυκλίνη, ταξάνη και καπεσιταμπίνη) στο εισαγωγικό, επικουρικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό πλαίσιο. Ο διάμεσος αριθμός αντικαρκινικών παραγόντων που έλαβαν οι ασθενείς σε οποιοδήποτε πλαίσιο ήταν 8,5 (εύρος, 5-19) και σε μεταστατική νόσο ήταν 7,0 (εύρος, 3-17), συμπεριλαμβανομένων όλων των παραγόντων, οι οποίοι αποσκοπούσαν στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού.

Οι ασθενείς (n = 110) έλαβαν 3,6 mg/kg τραστοζουμάμπης εμτανσίνης ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες μέχρι να σημειωθεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Οι κύριες αναλύσεις αποτελεσματικότητας ήταν το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) βάσει της ανεξάρτητης ακτινολογικής αξιολόγησης και η διάρκεια της αντικειμενικής ανταπόκρισης. Το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν 32,7% (95% ΔΕ: 24,1, 42,1), n = 36 ανταποκριθέντες, σύμφωνα με την αξιολόγηση της ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης (IRC) και του ερευνητή. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης σύμφωνα με την ανεξάρτητη επιτροπής αξιολόγησης (IRC) δεν επετεύχθη (95% ΔΕ, 4,6 μήνες έως μη υπολογίσιμο).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του μαστού (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού δεν υποδήλωσε διαφορά στην έκθεση της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης βάσει της κατάστασης νόσου (επικουρικού έναντι μεταστατικού θεραπευτικού πλαισίου)

Απορρόφηση

Η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη χορηγείται ενδοφλεβίως. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με άλλες οδούς χορήγησης.

Κατανομή

Οι ασθενείς στη Μελέτη TDM4370g/BO21977 και στη Μελέτη BO29738, οι οποίοι έλαβαν 3,6 mg/kg τραστουζουμάμπης εμτανσίνης ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες είχαν στον Κύκλο 1 μέση μέγιστη συγκέντρωση ορού (C_{max}) τραστουζουμάμπης εμτανσίνης 83,4 ($\pm$ 16,5) μ g/mL και 72,6 ($\pm$ 24,3) μ g/mL, αντίστοιχα. Βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, ο κεντρικός όγκος κατανομής της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης ήταν (3,13 L) και προσέγγιζε αυτόν του όγκου στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη και DM1)

Η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη αναμένεται να υποστεί αποσύνδεση και καταβολισμό μέσω της πρωτεόλυσης στα κυτταρικά λυσοσώματα.

In vitro μελέτες μεταβολισμού σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα υποδεικνύουν ότι το DM1, ένα μικρομοριακό συστατικό της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης, μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 και, σε μικρότερο βαθμό, από το CYP3A5. Το DM1 δεν ανέστειλε μείζονα ένζυμα του CYP450 *in vitro*. Στο ανθρώπινο πλάσμα, οι καταβολίτες της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 και DM1 ανιχνεύτηκαν σε χαμηλά επίπεδα. *In vitro*, το DM1 ήταν ένα υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp).

Αποβολή

Βάσει της φαρμακοκινητικής (ΦΚ) ανάλυσης πληθυσμού, μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης σε ασθενείς με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η κάθαρση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης ήταν 0,68 L/ημέρα και η ημίσεια ζωή αποβολής ($t_{1/2}$) ήταν περίπου 4 ημέρες. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης μετά από επανειλημμένη δοσολογία της ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε 3 εβδομάδες.

Βάσει της ΦΚ ανάλυσης πληθυσμού, το σωματικό βάρος, η λευκωματίνη, το άθροισμα της μέγιστης διαμέτρου των βλαβών-στόχων σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), το εξωκυττάριο τμήμα που έχει αποκοπεί από τον HER2 (ECD), οι αρχικές συγκεντρώσεις της τραστουζουμάμπης και τα επίπεδα της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) αναγνωρίστηκαν ως στατιστικά σημαντικές συμμεταβλητές των ΦΚ παραμέτρων της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Ωστόσο, το μέγεθος της επίδρασης αυτών των συμμεταβλητών στην έκθεση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης, υποδεικνύει ότι οι συμμεταβλητές αυτές είναι απίθανο να ασκήσουν οποιαδήποτε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Επιπρόσθετα, διερευνητική ανάλυση έδειξε ότι η επίδραση των συμμεταβλητών (δηλαδή νεφρική λειτουργία, φυλή και ηλικία) στη φαρμακοκινητική της ολικής τραστουζουμάμπης και του DM1 ήταν περιορισμένη και δεν ήταν κλινικά σχετική. Σε μη κλινικές μελέτες, οι καταβολίτες της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης συμπεριλαμβανομένων των DM1, Lys-MCC-DM1 και MCC-DM1 απεκκρίνονται κυρίως στη χολή με ελάχιστη αποβολή στα ούρα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη, όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες εμφάνισε γραμμική ΦΚ σε δόσεις, οι οποίες κυμαίνονταν από 2,4 σε 4,8 mg/kg. Οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν δόσεις μικρότερες από ή ίσες με 1,2 mg/kg είχαν ταχύτερη κάθαρση.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η ΦΚ ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι η ηλικία δεν επηρέασε τη ΦΚ της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη ΦΚ της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης μεταξύ των ασθενών ηλικίας < 65 ετών (n = 577), των ασθενών ηλικίας 65-75 ετών (n = 78) και των ασθενών ηλικίας > 75 ετών (n = 16).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί επίσημη ΦΚ μελέτη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η ΦΚ ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι η κάθαρση κρεατινίνης δεν επηρέασε τη ΦΚ της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης. Η φαρμακοκινητική της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης CLCr 60 έως 89 mL/λεπτό, n = 254) ή μέτρια (CLCr 30 έως 59 mL/λεπτό, n = 53) νεφρική δυσλειτουργία ήταν παρόμοια με αυτή σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CLCr $\geq$ 90 mL/λεπτό, n = 361). Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLCr 15 έως 29 mL/λεπτό) είναι περιορισμένα (n = 1), επομένως, δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις για τη δοσολογία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το ήπαρ είναι το κύριο όργανο για την απομάκρυνση του DM1 και των καταβολιτών που περιέχουν DM1. Η φαρμακοκινητική της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης και των καταβολιτών που περιέχουν DM1 αξιολογήθηκαν μετά τη χορήγηση 3,6 mg/kg τραστοζουμάμπης εμτανσίνης σε ασθενείς με HER2+ μεταστατικό καρκίνο μαστού με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n=10), ήπια (Child-Pugh A; n=10) και μέτρια (Child-Pugh B; n=8) ηπατική δυσλειτουργία.

- Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του DM1 και των καταβολιτών που περιέχουν DM1 (Lys-MCC-DM1 και MCC-DM1) ήταν χαμηλές και συγκρίσιμες μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ηπατική δυσλειτουργία.
- Οι συστημακές εκθέσεις (AUC) στην τραστοζουμάμπη εμτανσίνη στον Κύκλο 1 σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν περίπου 38% και 67% χαμηλότερες σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αντίστοιχα. Η έκθεση στην τραστοζουμάμπη εμτανσίνη (AUC) στον Κύκλο 3 μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν εντός του εύρους που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη φαρμακοκινητική μελέτη και δεν έχουν συλλεχθεί φαρμακοκινητικά (ΦΚ) δεδομένα πληθυσμού σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. (Child-Pugh τάξη C).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Η ΦΚ ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι η φυλή δεν φάνηκε να επηρεάζει τη ΦΚ της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης. Καθώς οι περισσότερες ασθενείς στις κλινικές μελέτες της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης ήταν γυναίκες, η επίδραση του φύλου στη ΦΚ της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης δεν αξιολογήθηκε επίσημα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογία και/ή φαρμακολογία σε ζώα

Η χορήγηση της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης ήταν καλά ανεκτή σε αρουραίους και πιθήκους σε δόσεις μέχρι 20 και 10 mg/kg αντίστοιχα, που αντιστοιχούν σε 2040 μ g DM1/m² και στα δύο είδη, τα οποία είναι περίπου ισοδύναμα με την κλινική δόση της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης στους ασθενείς. Στις τοξικολογικές μελέτες GLP, με εξαίρεση τη μη αναστρέψιμη περιφερική αξονική τοξικότητα (που παρατηρείται μόνο σε πιθήκους σε $\geq$ 10 mg/kg) και την τοξικότητα των αναπαραγωγικών οργάνων (που παρατηρείται μόνο σε αρουραίους στα 60 mg/kg), εντοπίστηκαν μερικώς ή πλήρως αναστρέψιμες δοσοεξαρτώμενες τοξικότητες και στα δύο μοντέλα ζώων. Οι κύριες τοξικότητες συμπεριλάμβαναν το ήπαρ (αυξήσεις ηπατικών ενζύμων) στα $\geq$ 20 mg/kg και $\geq$ 10 mg/kg, το μυελό των οστών (μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων και λευκών αιμοσφαιρίων)/αιματολογικές στα $\geq$ 20 mg/kg and $\geq$ 10 mg/kg και τα λεμφοειδή όργανα στα $\geq$ 20 mg/kg και $\geq$ 3 mg/kg, στον αρουραίο και στον πίθηκο, αντίστοιχα.

Μεταλλαξιogenese

Το DM1 ήταν ανευγονικό ή κλαστογονικό σε μία *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία εφάπαξ δόσης στο μυελό των οστών αρουραίων σε εκθέσεις, οι οποίες ήταν συγκρίσιμες με τις μέσες μέγιστες μετρηθείσες συγκεντρώσεις του DM1 σε ανθρώπους, στους οποίους χορηγήθηκε τραστοζουμάμπη

εμτανσίνη. Το DM1 δεν ήταν μεταλλαξιογόνο σε μία *in vitro* βακτηριακή δοκιμασία ανάστροφης μετάλλαξης (Ames).

Έκπτωση της γονιμότητας και τερατογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα, ώστε να αξιολογηθεί η επίδραση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Ωστόσο, βάσει των αποτελεσμάτων γενικών μελετών τοξικότητας σε ζώα, ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα δύνανται να αναμένονται.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε ζώα με την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Η αναπτυξιακή τοξικότητα της τραστουζουμάμπης έχει εντοπιστεί σε κλινικές συνθήκες, αν και δεν προβλέπονταν στο μη κλινικό πρόγραμμα. Επιπλέον, η αναπτυξιακή τοξικότητα της μαϊτανσίνης έχει εντοπιστεί σε μη κλινικές μελέτες, οι οποίες υποδεικνύουν ότι το DM1, το κυτταροτοξικό μαϊτανσινοειδές συστατικό αναστολής μικροσωληνίσκων της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης, θα είναι αντίστοιχα τερατογενές και δυνητικά εμβρυοτοξικό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ηλεκτρικό οξύ
Υδροξείδιο νατρίου
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 20

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να αραιώνεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα γλυκόζης (5%) για την ανασύσταση ή αραιώση καθώς προκαλεί συσσώρευση της πρωτεΐνης.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

4 χρόνια

Ανασυσταθέν διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα του εν χρήσει ανασυσταθέντος διαλύματος έχειδειχθεί για έως και 120 ώρες (5 ημέρες) στους 2°C έως 8°C όταν η ανασύσταση γίνεται με στείρο ύδωρ για ενέσιμα ή 4,5 mg/mL (0,45%) χλωριούχου νατρίου. Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και, κατά κανόνα, δεν είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός αν η ανασύσταση έγινε υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Αραιωμένο διάλυμα

Το ανασυσταθέν διάλυμα Kadcyla διαλυμένο σε σάκους έγχυσης που περιέχει διάλυμα 9 mg/mL (0,9%) χλωριούχου νατρίου για έγχυση ή διάλυμα 4,5 mg/mL (0,45%) χλωριούχου νατρίου για έγχυση είναι σταθερό για έως και 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, αρκεί να προετοιμάστηκε υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Ενδέχεται να παρατηρηθούν σωματίδια κατά τη φύλαξη, εάν αραιωθεί σε 0,9% χλωριούχο νάτριο (βλ. παράγραφο 6.6).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Kadcyla 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Kadcyla παρέχεται σε φιαλίδιο από γυαλί τύπου 1 των 15 mL (100 mg)mL, το οποίο κλείνει με πώμα από ελαστικό βουτύλιο γκρίζου χρώματος επικαλυμμένο με λεπτό φύλλο φθοριοητίνης, και σφραγίζει με μεμβράνη ασφαλείας από φύλλο αλουμινίου με αποσπώμενο πλαστικό καπάκι λευκού χρώματος.

Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

Kadcyla 160 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Kadcyla παρέχεται σε φιαλίδιο από γυαλί τύπου 1 των 20 mL (160 mg), το οποίο κλείνει με πώμα από ελαστικό βουτύλιο γκρίζου χρώματος επικαλυμμένο με λεπτό φύλλο φθοριοητίνης, και σφραγίζει με μεμβράνη ασφαλείας από φύλλο αλουμινίου με αποσπώμενο πλαστικό καπάκι μοβ χρώματος.

Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί κατάλληλη άσηπτη τεχνική. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν κατάλληλες διαδικασίες για την προετοιμασία των χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Το ανασυσταθέν διάλυμα του Kadcyla θα πρέπει να αραιώνεται σε σάκους έγχυσης πολυολεφίνης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) ή σε σάκους έγχυσης πολυολεφίνης χωρίς λάτεξ και PVC.

Απαιτείται η χρήση φίλτρου πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,20 ή 0,22 micron εντός της γραμμής για την έγχυση όταν το πυκνό διάλυμα προς έγχυση αραιώνεται με διάλυμα 9 mg/mL (0,9%) χλωριούχου νατρίου για έγχυση.

Προκειμένου να αποφευχθεί η λανθασμένη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος, είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες των φιαλιδίων για να διασφαλιστεί ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Kadcyla (τραστοζουμάμπη εμτανσίνη) και όχι άλλο φάρμακο που περιέχει τραστοζουμάμπη (π.χ. τραστοζουμάμπη ή τραστοζουμάμπη δερουντεκάνη).

Οδηγίες για την ανασύσταση

- Φιαλίδιο τραστοζουμάμπης εμτανσίνης 100 mg: Χρησιμοποιώντας μια στείρα σύριγγα, ενέσατε βραδέως 5 mL στείρου ύδατος για ενέσιμα ή 4,5 mg/mL (0,45%) χλωριούχου νατρίου στο φιαλίδιο
- Φιαλίδιο τραστοζουμάμπης εμτανσίνης 160 mg: Χρησιμοποιώντας μια στείρα σύριγγα, ενέσατε βραδέως 8 mL στείρου ύδατος για ενέσιμα ή 4,5 mg/mL (0,45%) χλωριούχου νατρίου στο φιαλίδιο
- Περιστρέψατε το φιαλίδιο με ήπιες κινήσεις μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Μην ανακινείτε.

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν θα πρέπει να περιέχει ορατά σωματίδια, και θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον. Το χρώμα του ανασυσταθέντος διαλύματος θα πρέπει να είναι άχρωμο έως θαμπό καφέ. Μην χρησιμοποιείτε το ανασυσταθέν διάλυμα εάν περιέχει ορατά σωματίδια, ή είναι θολό ή αποχρωματισμένο.

Οδηγίες για την αραιώση

Προσδιορίστε τον όγκο του απαιτούμενου ανασυσταθέντος διαλύματος βάσει της δόσης των 3,6 mg τραστούζουμάμπης εμτανσίνης/κιλό σωματικού βάρους (βλ. παράγραφο 4.2):

$$\text{Όγκος (mL)} = \frac{\text{Συνολική δόση προς χορήγηση} = (\text{σωματικό βάρος (kg)} \times \text{δόση (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/mL, συγκέντρωση ανασυσταθέντος διαλύματος)}}$$

Η κατάλληλη ποσότητα του διαλύματος θα πρέπει να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και να προστεθεί στο σάκο έγχυσης που περιέχει 250 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/mL (0,45%) για έγχυση ή χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για έγχυση. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα, το οποίο περιέχει γλυκόζη (5%) (βλ. παράγραφο 6.2). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/mL (0,45%) για έγχυση χωρίς φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,20 ή 0,22 micron εντός της γραμμής. Εάν το διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για έγχυση χρησιμοποιείται για έγχυση, απαιτείται φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,20 ή 0,22 micron εντός της γραμμής. Μόλις παρασκευαστεί το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως. Μην καταψύχετε ή ανακινείτε το διάλυμα έγχυσης κατά τη διάρκεια της φύλαξης.

Απορρίψη

Το ανασυσταθέν προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά και προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση. Απορρίψτε τυχόν ποσότητα που δεν χρησιμοποιήθηκε.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Νοεμβρίου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Σεπτεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ (ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Ελβετία

F. Hoffmann La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4058 Basel
Ελβετία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού και το πλάνο επικοινωνίας του Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) με τις αρμόδιες εθνικές αρχές στο Κράτος-Μέλος πριν από την κυκλοφορία του Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) σε κάθε Κράτος-Μέλος.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα πρέπει να διασφαλίσει ότι παράλληλα με την κυκλοφορία του Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη), όλοι οι επαγγελματίες υγείας, οι οποίοι ενδέχεται να συνταγογραφήσουν, διαθέσουν ή χορηγήσουν Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) και/ή Herceptin (τραστουζουμάμπη) έχουν το εκπαιδευτικό υλικό που απευθύνεται στους επαγγελματίες υγείας. Το εκπαιδευτικό υλικό που απευθύνεται στους επαγγελματίες υγείας θα αποτελείται από τα εξής:

- Π.Χ.Π. του Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη)
- Πληροφορίες για τον επαγγελματία υγείας

Οι πληροφορίες για τον επαγγελματία υγείας θα πρέπει να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα κύρια μηνύματα:

1. Το Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) είναι διαφορετικό από άλλα φάρμακα που περιέχουν τραστουζουμάμπη όπως το Herceptin (τραστουζουμάμπη) ή το Enhertu (τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη), με διαφορετικές δραστικές ουσίες, τα οποία δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ποτέ το ένα αντί του άλλου.
2. Το Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) ΔΕΝ είναι γενόσημη μορφή του Herceptin (τραστουζουμάμπη) και έχει διαφορετικές ιδιότητες, ενδείξεις και δόση.
3. Το Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) είναι ένα συζευγμένο αντίσωμα-φάρμακο, το οποίο περιέχει το εξανθρωποποιημένο αντι-HER2 IgG1 αντίσωμα τραστουζουμάμπη και το DM1, ένα μαϋτανσινοειδή αναστολέα μικροσωληνίσκων.
4. Μην αντικαθιστάτε ή συνδυάζετε το Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) με άλλα φάρμακα που περιέχουν τραστουζουμάμπη όπως το Herceptin (τραστουζουμάμπη) ή το Enhertu (τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη).
5. Μην χορηγείτε Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία
6. Μην χορηγείτε Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) σε δόσεις μεγαλύτερες από 3,6 mg/kg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.
7. Εάν η συνταγογράφηση του Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) γίνεται ηλεκτρονικά, είναι σημαντικό να διασφαλίσετε ότι το φάρμακο που συνταγογραφείται είναι η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη και όχι άλλο φάρμακο που περιέχει τραστουζουμάμπη όπως το Herceptin (τραστουζουμάμπη) ή το Enhertu (τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη).
8. Αμφότερες η επινοηθείσα ονομασία του Kadcyra και η πλήρης μη ιδιόκτητη ονομασία του (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται και να επιβεβαιώνονται κατά τη συνταγογράφηση, την προετοιμασία του διαλύματος της έγχυσης και τη χορήγηση του Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) στους ασθενείς. Πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι η μη ιδιόκτητη ονομασία είναι η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.
9. Προκειμένου να αποφευχθεί η λανθασμένη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος, είναι σημαντικό να εξετάζεται η Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος και να ελέγχεται η εξωτερική συσκευασία και οι ετικέτες των φιαλιδίων για να διασφαλιστεί ότι το φαρμακευτικό προϊόν που

προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) και όχι άλλο φάρμακο που περιέχει τραστουζουμάμπη, όπως το Herceptin (τραστουζουμάμπη) ή το Enhertu (τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη).

10. Μία περιγραφή των κύριων διαφορών ανάμεσα στα προϊόντα της Roche Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη), Herceptin και Herceptin SC (τραστουζουμάμπη) σε σχέση με τις διαφορές ως προς την ένδειξη, δόση, χορήγηση και συσκευασία.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kadcyla 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τραστουζουμάμης εμτανσίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 100 mg
τραστουζουμάμης εμτανσίνης. Μετά την ανασύσταση ένα φιαλίδιο διαλύματος 5 mL περιέχει
20 mg/mL τραστουζουμάμης εμτανσίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Ηλεκτρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο των 100 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Να χορηγείται υπό την επίβλεψη ενός ιατρού έμπειρου στη χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/885/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kadcyla 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τραστουζουμάμπη εμτανσίνη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kadcyla 160 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τραστουζουμάμης εμτανσίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 160 mg
τραστουζουμάμης εμτανσίνης. Μετά την ανασύσταση ένα φιαλίδιο διαλύματος 8 mL περιέχει
20 mg/mL τραστουζουμάμης εμτανσίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:
Ηλεκτρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο των 160 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Να χορηγείται υπό την επίβλεψη ενός ιατρού έμπειρου στη χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/885/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kadcyla 160 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τραστουζουμάμπη εμτανσίνη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

160 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Kadcyla 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Kadcyla 160 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τραστουζουμάμπη εμτανσίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε Παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Kadcyla και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Kadcyla
3. Πώς να πάρετε το Kadcyla
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kadcyla
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Kadcyla και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Kadcyla

Το Kadcyla περιέχει τη δραστική ουσία τραστουζουμάμπη εμτανσίνη, η οποία αποτελείται από δύο μέρη που συνδέονται μεταξύ τους:

- τραστουζουμάμπη – ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο δεσμεύεται εκλεκτικά σε ένα αντιγόνο (πρωτεΐνη-στόχος), το οποίο ονομάζεται υποδοχέας 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2). Ο HER2 βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων, των οποίων διεγείρει την ανάπτυξη. Όταν η τραστουζουμάμπη δεσμεύεται στον HER2 μπορεί να σταματήσει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και να προκαλέσει τον θάνατό τους.
- DM1 – μία αντικαρκινική ουσία, η οποία ενεργοποιείται μόλις το Kadcyla εισέλθει στο καρκινικό κύτταρο.

Ποια είναι η χρήση του Kadcyla

Το Kadcyla χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε ενήλικες όταν:

- τα καρκινικά κύτταρα φέρουν πάνω τους πολλές πρωτεΐνες HER2 – ο γιατρός σας θα εξετάσει τα καρκινικά σας κύτταρα ως προς αυτό.
- έχετε ήδη λάβει το φάρμακο τραστουζουμάμπη και ένα φάρμακο το οποίο είναι γνωστό ως ταξάνη.
- ο καρκίνος έχει επεκταθεί σε περιοχές κοντά στο μαστό ή σε άλλα σημεία του σώματός σας (έχει γίνει μετάσταση).
- ο καρκίνος δεν έχει επεκταθεί σε άλλα μέρη του σώματος και θα δοθεί θεραπεία μετά από εγχείρηση (η θεραπεία μετά από εγχείρηση ονομάζεται επικουρική θεραπεία).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Kadcyla

Μην πάρετε το Kadcyla

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τραστουζουμάμπη εμτανσίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μην πάρετε το Kadcylla εάν τα παραπάνω ισχύουν για εσάς. Αν δεν είστε σίγουρος/η, μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Kadcylla.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Kadcylla εάν:

- είχατε ποτέ σοβαρή αντίδραση στην έγχυση από τη χρήση της τραστουζουμάμπης, η οποία χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως εξάνθημα, ρίγη, πυρετός, δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή, ταχύ καρδιακό ρυθμό ή πτώση της αρτηριακής πίεσης.
- λαμβάνετε θεραπεία με αντιπηκτικά φάρμακα (π.χ. βαρφαρίνη, ηπαρίνη).
- έχετε οποιοδήποτε ιστορικό ηπατικών προβλημάτων. Ο γιατρός σας θα σας κάνει εξέταση αίματος για να ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία πριν και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή εάν δεν είστε σίγουρος/η), μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Kadcylla.

Προσέξτε για ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Kadcylla μπορεί να επιδεινώσει ορισμένες υφιστάμενες καταστάσεις, ή να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο 4 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που θα πρέπει να προσέχετε.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ λαμβάνετε το Kadcylla:

- **Αναπνευστικά προβλήματα:** Το Kadcylla μπορεί να προκαλέσει σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα, όπως δύσπνοια (είτε σε κατάσταση ηρεμίας είτε κατά τη διάρκεια εκτέλεσης οποιασδήποτε μορφής δραστηριότητας) και βήχα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής των πνευμόνων σας, τα οποία μπορεί να είναι σοβαρά, ακόμα και θανατηφόρα. Εάν αναπτύξετε πνευμονική νόσο, ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.
- **Ηπατικά προβλήματα:** Το Kadcylla μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή ή βλάβη στα κύτταρα του ήπατος, η οποία μπορεί να σταματήσει τη φυσιολογική λειτουργία του ήπατος. Τα ηπατικά κύτταρα που φλεγμαίνονται ή έχουν υποστεί βλάβη ενδέχεται να εμφανίσουν διαρροή συγκεκριμένων ουσιών (ηπατικών ενζύμων) σε μεγαλύτερη από τη φυσιολογική ποσότητα στην κυκλοφορία του αίματος, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στις αιματολογικές εξετάσεις. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν θα έχετε οποιοδήποτε σύμπτωμα. Μερικά συμπτώματα μπορεί να είναι κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των οφθαλμών σας (ίκτερος). Ο γιατρός σας θα ελέγχει το αίμα σας στο πλαίσιο της εξέτασης της ηπατικής λειτουργίας πριν από και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μία άλλη σπάνια μη φυσιολογική κατάσταση η οποία μπορεί να συμβεί στο ήπαρ είναι μία κατάσταση γνωστή ως οξώδης αναγεννητική υπερπλασία (NRH). Αυτή η μη φυσιολογική κατάσταση προκαλεί αλλαγή στη δομή του ήπατος και μπορεί να αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο το ήπαρ λειτουργεί. Με την πάροδο του χρόνου, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα όπως μία αίσθηση φουσκώματος ή πρήξιμο στην κοιλιά εξαιτίας της συσσώρευσης υγρού ή αιμορραγία από μη φυσιολογικά αιμοφόρα αγγεία στον οισοφάγο ή το ορθό.

- **Καρδιακά προβλήματα:** Το Kadcylla μπορεί να εξασθενήσει τον καρδιακό μυ. Όταν ο καρδιακός μυς είναι αδύναμος, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν συμπτώματα όπως δύσπνοια κατά την ηρεμία ή όταν κοιμάστε, πόνο στο θώρακα, οίδημα πόδια ή χέρια, και αίσθημα ταχύ ή ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού. Ο γιατρός σας θα ελέγξει την καρδιακή σας λειτουργία πριν από και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα.

- **Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις:** Το Kadcylla μπορεί να προκαλέσει έξαψη, ξαφνικό ρίγος, πυρετό, δυσκολία στην αναπνοή, χαμηλή αρτηριακή πίεση, ταχύ καρδιακό ρυθμό, αιφνίδιο οίδημα του προσώπου, της γλώσσας, ή δυσκολία στην κατάποση κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μετά από την έγχυση κατά την πρώτη ημέρα της θεραπείας. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξουν για να διαπιστωθεί εάν έχετε εμφανίσει οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν εμφανίσετε αντίδραση, θα επιβραδύνουν ή θα σταματήσουν την έγχυση και ενδέχεται να σας χορηγήσουν θεραπεία για να αντισταθμίσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί μετά από τη βελτίωση των συμπτωμάτων.
- **Αιμορραγικά προβλήματα:** Το Kadcylla μπορεί να μειώσει τον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα σας. Τα αιμοπετάλια βοηθούν στην πήξη του αίματός σας, επομένως μπορεί να εμφανίσετε μη αναμενόμενους μώλωπες ή αιμορραγία (όπως ρινορραγίες, αιμορραγία από τα ούλα). Ο γιατρός σας θα ελέγχει το αίμα σας τακτικά για μειωμένα επίπεδα αιμοπεταλίων. Θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιουδήποτε μη αναμενόμενους μώλωπες ή αιμορραγία.
- **Νευρολογικά προβλήματα:** Το Kadcylla μπορεί να βλάψει τα νεύρα. Μπορεί να εμφανίσετε μυρμηγκιασμο, πόνο, αιμωδία, κνησμό, αίσθημα σαν να έρπει κάτι πάνω σας και αίσθημα νυγμού (σαν να σας τρυπούν βελόνες) στα πόδια και τα χέρια σας. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για σημεία και συμπτώματα νευρολογικών προβλημάτων.
- **Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης:** Εάν εμφανίσετε αίσθηση καψίματος, αισθανθείτε πόνο ή ευαισθησία στο σημείο της έγχυσης κατά τη διάρκεια της έγχυσης, αυτό θα μπορούσε να υποδηλώνει ότι το Kadcylla έχει διαρρεύσει έξω από το αιμοφόρο αγγείο. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Εάν το Kadcylla έχει διαρρεύσει έξω από το αιμοφόρο αγγείο, μπορεί να εμφανιστεί αυξημένος πόνος, αποχρωματισμός, φουσκάλες και σκασίματα του δέρματος σας (νέκρωση του δέρματος) εντός ημερών ή εβδομάδων μετά την έγχυση.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παιδιά και έφηβοι

Το Kadcylla δεν συνιστάται για άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες για τον τρόπο δράσης του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Kadcylla

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε:

- οποιαδήποτε φάρμακα για τη μη πήξη του αίματος, όπως είναι η βαρφαρίνη ή φάρμακα που μειώνουν την ικανότητα δημιουργίας θρόμβων αίματος, όπως είναι η ασπιρίνη.
- φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις τα οποία ονομάζονται κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη ή βορικοναζόλη
- αντιβιοτικά για λοιμώξεις, τα οποία ονομάζονται κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη
- φάρμακα έναντι του HIV, τα οποία ονομάζονται αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη ή σακουιναβίρη.
- φάρμακο για την κατάθλιψη, το οποίο ονομάζεται νεφαζοδόνη

Εάν οποιαδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε σίγουρος/η), μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε Kadcylla.

Κύηση

Το Kadcylla δεν συνιστάται εάν είστε έγκυος επειδή το φάρμακο αυτό μπορεί να βλάψει το έμβρυο.

- Ενημερώστε το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Kadcylla εάν είστε έγκυος, πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε μωρό.
- Χρησιμοποιήστε αποτελεσματική αντισύλληψη για να αποφύγετε πιθανή εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kadcylla. Συζητήστε με το γιατρό σας για την καλύτερη αντισύλληψη για την περίπτωσή σας.
- Εάν είστε γυναίκα ασθενής, θα πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε την αντισυλληπτική σας αγωγή για τουλάχιστον 7 μήνες μετά από τη λήψη της τελευταίας δόσης του Kadcylla. Συζητήστε με το γιατρό σας πριν διακόψετε την αντισυλληπτική σας αγωγή.
- Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση Kadcylla.
- Εάν μέινετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kadcylla, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kadcylla. Επίσης, δεν πρέπει να θηλάζετε για 7 μήνες μετά από την τελευταία έγχυση του Kadcylla. Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του Kadcylla μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα. Συζητήστε σχετικά με το γιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν αναμένεται ότι το Kadcylla θα επηρεάσει την ικανότητά σας σε σχέση με την οδήγηση, το χειρισμό ποδηλάτου, τη χρήση εργαλείων ή μηχανημάτων. Εάν εμφανίσετε έξαψη, ξαφνικό ρίγος, πυρετό, δυσκολία στην αναπνοή, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή ταχύ καρδιακό ρυθμό (σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση), θαμπή όραση, κόπωση, πονοκέφαλο ή ζάλη μην οδηγείτε, κάνετε ποδήλατο, χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα μέχρι να σταματήσουν αυτές οι αντιδράσεις.

Σημαντικές πληροφορίες για ορισμένα από τα συστατικά του Kadcylla

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg), ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Kadcylla 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το φάρμακο αυτό περιέχει 1,1 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε φιαλίδιο που ισοδυναμεί με 0,22 mg/mL.

Kadcylla 160 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το φάρμακο αυτό περιέχει 1,7 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε φιαλίδιο που ισοδυναμεί με 0,21 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε γνωστή αλλεργία.

3. Πώς να πάρετε το Kadcylla

Το Kadcylla θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο στο νοσοκομείο ή την κλινική:

- Χορηγείται στάγδην στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση).
- Θα σας δίνεται μία έγχυση κάθε 3 εβδομάδες.

Πόσο θα σας δοθεί

- Θα σας δοθούν 3,6 mg Kadcylla για κάθε κιλό σωματικού βάρους. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς.
- Η πρώτη έγχυση θα σας χορηγηθεί με διάρκεια 90 λεπτών. Θα σας παρακολουθεί γιατρός ή νοσηλεύτης κατά τη διάρκεια της χορήγησής της και για τουλάχιστον 90 λεπτά μετά από την αρχική δόση, σε περίπτωση που εμφανίσετε τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Εάν η πρώτη έγχυση γίνει καλά ανεκτή, η έγχυση στην επόμενη σας επίσκεψη μπορεί να χορηγηθεί με διάρκεια 30 λεπτών. Θα σας παρακολουθεί γιατρός ή νοσοκόμος κατά τη

διάρκεια της χορήγησής της και για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά από τη δόση, σε περίπτωση που εμφανίσετε τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.

- Ο συνολικός αριθμός των εγχύσεων που θα λάβετε εξαρτάται από το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία και ποια ένδειξη θεραπεύεται.
- Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να συνεχίσει τη θεραπεία σας αλλά να μειώσει τη δόση σας, να καθυστερήσει την επόμενη δόση ή να σταματήσει τη θεραπεία.

Εάν παραλείψετε θεραπεία με το Kadcyra

Εάν ξεχάσετε ή παραλείψετε το ραντεβού σας για το Kadcyra, προγραμματίστε ένα άλλο ραντεβού, το συντομότερο δυνατό. Μην περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη σας επίσκεψη.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Kadcyra

Μην σταματήσετε τη θεραπεία σας με αυτό το φάρμακο χωρίς να έχετε μιλήσει πρώτα στο γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Το Kadcyra ενδέχεται να προκαλέσει φλεγμονή ή βλάβη στα κύτταρα του ήπατος, οδηγώντας σε αυξημένα ηπατικά ένζυμα στις αιματολογικές εξετάσεις. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kadcyra, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων είναι αυξημένα ηπιώς και προσωρινά, δεν προκαλούν συμπτώματα και δεν επηρεάζουν την ηπατική λειτουργία.
- Μη αναμενόμενοι μώλωπες και αιμορραγία (όπως η ρινορραγία)
- Μυρμήγκιασμα, πόνο, αιμωδία, κνησμό, αίσθημα σαν να έρπει κάτι πάνω σας και αίσθημα νυγμού (σαν να σας τρυπούν βελόνες) στα πόδια και τα χέρια σας. Τα συμπτώματα αυτά ενδέχεται να υποδεικνύουν βλάβη στα νεύρα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Έξαψη, ξαφνικό ρίγος, πυρετός, δυσκολία στην αναπνοή, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή ταχύς καρδιακός ρυθμός κατά τη διάρκεια της έγχυσης και έως 24 ώρες μετά από την έγχυση – πρόκειται για τις λεγόμενες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις
- Μπορεί να εμφανιστούν καρδιακά προβλήματα. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν θα εμφανίσουν συμπτώματα από τα καρδιακά προβλήματα. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα, μπορεί να παρατηρηθεί βήχας, δύσπνοια σε κατάσταση ηρεμίας ή όταν ο ασθενής κοιμάται ανάσκελα, πόνος στον θώρακα και πρησμένοι αστράγαλοι ή χέρια, αίσθημα ταχυπαλμίας ή ακανόνιστου καρδιακού παλμού.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- Η φλεγμονή των πνευμόνων σας μπορεί να προκαλέσει αναπνευστικά προβλήματα, όπως είναι η δύσπνοια (είτε σε κατάσταση ηρεμίας ή κατά την εκτέλεση οποιασδήποτε μορφής δραστηριότητας), ο βήχας ή οι παροξύνσεις βήχα με ξηρό βήχα – πρόκειται για σημεία φλεγμονής του ιστού των πνευμόνων.
- Μπορεί να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις και οι περισσότεροι ασθενείς θα έχουν ήπια συμπτώματα, όπως κνησμό ή σφίξιμο στον θώρακα. Στις πιο σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστεί οίδημα του προσώπου ή της γλώσσας, δυσκολία στην κατάποση ή δυσκολία στην αναπνοή.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- Κιτρίνισμα του δέρματος και του λευκού των οφθαλμών σας (ίκτερος) – αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία σοβαρής ηπατικής βλάβης.

Μη γνωστή συχνότητα:

- Εάν το διάλυμα έγχυσης του Kadcyra διαρρεύσει στην περιοχή γύρω από το σημείο έγχυσης, ενδέχεται να εμφανίσετε πόνο, αποχρωματισμό, φουσκάλες και σκασίματα του δέρματός σας (νέκρωση του δέρματος) στο σημείο έγχυσης. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στις λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται:**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- μειωμένα επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (εμφανίζονται στην αιματολογική εξέταση)
- ναυτία (έμετος)
- διάρροια
- ξηροστομία
- ουρολοίμωξη
- δυσκοιλιότητα
- πόνος στο στομάχι
- βήχας
- δύσπνοια
- φλεγμονή του στόματος
- δυσκολία στον ύπνο
- πόνος στους μυς ή τις αρθρώσεις
- πυρετός
- πονοκέφαλος
- αίσθημα κόπωσης
- αδυναμία

Συχνές: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- ρίγη ή συμπτώματα γριπώδους συνδρομής
- μείωση στα επίπεδα του καλίου σας (εμφανίζονται στην αιματολογική εξέταση)
- δερματικά εξανθήματα
- μειωμένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (εμφανίζονται στην αιματολογική εξέταση)
- ξηροφθαλμία, δακρύρροια ή θαμπή όραση
- ερυθρότητα οφθαλμών ή λοίμωξη
- δυσπεψία
- πρήξιμο των ποδιών και/ή των χεριών
- αιμορραγία από τα ούλα
- αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- αίσθημα ζάλης

- διαταραχές της γεύσης
- κνησμός
- διαταραχές μνήμης
- τριχόπτωση
- δερματική αντίδραση χεριού-ποδιού (σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας)
- διαταραχή των ονύχων

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

- μία άλλη μη φυσιολογική κατάσταση η οποία μπορεί να συμβεί στο ήπαρ είναι μία κατάσταση γνωστή ως οξώδης αναγεννητική υπερπλασία (NRH). Αυτή η μη φυσιολογική κατάσταση προκαλεί αλλαγή στη δομή του ήπατος. Οι ασθενείς αναπτύσσουν πολλαπλά οζίδια στο ήπαρ τα οποία μπορούν να αλλάξουν τον τρόπο με τον οποίο το ήπαρ λειτουργεί. Με την πάροδο του χρόνου, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα όπως μία αίσθηση φουσκώματος ή πρήξιμο στην κοιλιά εξαιτίας της συσσώρευσης υγρού ή αιμορραγία από μη φυσιολογικά αιμοφόρα αγγεία στον οισοφάγο ή το ορθό.
- Εάν το διάλυμα της έγχυσης του Kadcylla διαρρεύσει στην περιοχή γύρω από το σημείο της έγχυσης, ενδέχεται να εμφανίσετε ευαισθησία ή ερυθρότητα στο δέρμα σας, ή οίδημα στο σημείο της έγχυσης.

Εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από τη διακοπή της θεραπείας σας με το Kadcylla, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας και ενημερώστε τον/την ότι έχετε ακολουθήσει θεραπεία με το Kadcylla.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Kadcylla

Το Kadcylla θα φυλάσσεται από επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική.

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και το φιαλίδιο μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.
- Όταν έχει ανασυσταθεί στο φιαλίδιο, το Kadcylla είναι σταθερό για έως και 120 ώρες (5 ημέρες) σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C. Μετά τη διάλυση σε σάκο έγχυσης, το διάλυμα είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, και πρέπει να απορρίπτεται στη συνέχεια.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Kadcylla

- Η δραστική ουσία είναι η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.

- Kadcyła 100 mg: Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 100 mg τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Μετά την ανασύσταση ένα φιαλίδιο διαλύματος 5 mL περιέχει 20 mg/mL τραστουζουμάμπης εμτανσίνης.
- Kadcyła 160 mg: Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 160 mg τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Μετά την ανασύσταση ένα φιαλίδιο διαλύματος 8 mL περιέχει 20 mg/mL τραστουζουμάμπης εμτανσίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι ηλεκτρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου (βλέπε παράγραφο 2 στην ενότητα «Σημαντικές πληροφορίες για ορισμένα από τα συστατικά του Kadcyła»), σακχαρόζη και πολυσορβικό 20.

Εμφάνιση του Kadcyła και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το Kadcyła είναι λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, η οποία παρέχεται σε γυάλινα φιαλίδια
- Το Kadcyła είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**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 7039831

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 438000

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

Ελλάδα, 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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προκειμένου να αποφευχθεί η λανθασμένη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος, είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες των φιαλιδίων για να διασφαλιστεί ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται είναι το Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) και όχι άλλο φάρμακο που περιέχει τραστουζουμάμπη (π.χ. τραστουζουμάμπη ή τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη).

Η ανασύσταση και η αραίωση του Kadcyra πρέπει να γίνεται από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, και πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

Πάντα να φυλάσσετε αυτό το φάρμακο στην αρχική κλειστή συσκευασία στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C – 8 °C. Ένα φιαλίδιο ανασυσταθέντος Kadcyra με ύδωρ για ενέσιμα (δεν παρέχεται) ή 4,5 mg/mL (0,45%) χλωριούχου νατρίου είναι σταθερό για έως και 120 ώρες (5 ημέρες) στους 2 °C – 8 °C μετά την ανασύσταση και δεν πρέπει να καταψύχεται.

Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί κατάλληλη άσηπτη τεχνική. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν κατάλληλες διαδικασίες για την προετοιμασία των χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Το ανασυσταθέν διάλυμα του Kadcyra θα πρέπει να αραιώνεται σε σάκους έγχυσης πολυολεφίνης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) ή σάκους έγχυσης πολυολεφίνης χωρίς λάτεξ και PVC.

Απαιτείται η χρήση φίλτρου πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,20 ή 0,22 micron εντός της γραμμής για την έγχυση όταν το πυκνό διάλυμα προς έγχυση αραιώνεται με διάλυμα 9 mg/mL χλωριούχου νατρίου (0,9%) για έγχυση.

Οδηγίες για την ανασύσταση

- **Kadcyra 100 mg:** Χρησιμοποιώντας μια στείρα σύριγγα, ενέσατε βραδέως 5 mL στείρου ύδατος για ενέσιμα ή 4,5 mg/mL (0,45%) χλωριούχου νατρίου στο φιαλίδιο τραστουζουμάμπης εμτανσίνης 100 mg
- **Kadcyra 160 mg:** Χρησιμοποιώντας μια στείρα σύριγγα, ενέσατε βραδέως 8 mL στείρου ύδατος για ενέσιμα ή 4,5 mg/mL (0,45%) χλωριούχου νατρίου στο φιαλίδιο τραστουζουμάμπης εμτανσίνης 160 mg
- Περιστρέψατε το φιαλίδιο με ήπιες κινήσεις μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Μην ανακινείτε.

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν θα πρέπει να περιέχει ορατά σωματίδια, και θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον. Το χρώμα του ανασυσταθέντος διαλύματος θα πρέπει να είναι άχρωμο έως θαμπό καφέ. Μην χρησιμοποιείτε το ανασυσταθέν διάλυμα εάν είναι θολό ή αποχρωματισμένο.

Απορρίψτε τυχόν ποσότητα που δεν χρησιμοποιήθηκε. Το ανασυσταθέν προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά και προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση.

Οδηγίες για την αραίωση

Προσδιορίστε τον όγκο του απαιτούμενου ανασυσταθέντος διαλύματος βάσει της δόσης των 3,6 mg τραστουζουμάμπης εμτανσίνης/κίλο σωματικού βάρους:

$$\text{Όγκος (mL)} = \frac{\text{Συνολική δόση προς χορήγηση}}{20 \text{ (mg/mL, συγκέντρωση ανασυσταθέντος διαλύματος)}} = \frac{(\text{σωματικό βάρος (kg)} \times \text{δόση (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/mL, συγκέντρωση ανασυσταθέντος διαλύματος)}}$$

Η κατάλληλη ποσότητα του διαλύματος θα πρέπει να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και να προστεθεί στο σάκο έγχυσης που περιέχει 250 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/mL (0,45%) για έγχυση ή χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για έγχυση. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα, το οποίο περιέχει γλυκόζη (5%). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/mL (0,45%) για έγχυση χωρίς φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,20 ή 0,22 micron εντός της γραμμής. Εάν το διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για έγχυση χρησιμοποιείται για έγχυση, απαιτείται φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,20 ή 0,22 micron εντός της γραμμής. Μόλις παρασκευαστεί το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως. Μην καταψύχετε ή ανακινείτε το διάλυμα έγχυσης κατά τη διάρκεια της φύλαξης. Εάν αραιώθηκε υπό άσηπτες συνθήκες, μπορεί να αποθηκευθεί έως και 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C.