

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kadcyla 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Kadcyla 160 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Kadcyla 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 100 mg trastuzumaba emtansīna (trastuzumab emtansine). Pēc izšķīdināšanas viens flakons ar 5 ml šķīduma satur 20 mg/ml trastuzumaba emtansīna (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Kadcyla 160 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 160 mg trastuzumaba emtansīna (trastuzumab emtansine). Pēc izšķīdināšanas viens flakons ar 8 ml šķīduma satur 20 mg/ml trastuzumaba emtansīna (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Trastuzumaba emtansīns (*trastuzumab emtansine*) ir antivielas-zāļu konjugāts, kas satur trastuzumabu (*trastuzumab*), humanizētu IgG1 monoklonālo antivielu, kas iegūta no zīdītāju (Ķīnas kāmjū olnīcu) šūnu suspensijas kultūras un kovalenti saistīta ar mikrocaurulīšu inhibitoru DM1, izmantojot stabili tioētera savienotāju MCC (4-[N-maleimidometil] cikloheksāna-1-karboksilātu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai pelēkbalts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Agrīns krūts vēzis (AKV)

Kadcyla monoterapijas veidā indicēts adjuvantai terapijai pieaugušiem pacientiem ar HER2-pozitīvu agrīnu krūts vēzi, kuriem pēc neoadjuvantas taksānu un HER2 mērķterapijas krūtī un/vai limfmezglos ir reziduāla invazīva slimība.

Metastātisks krūts vēzis (MKV)

Kadcyla monoterapijas veidā indicēts pieaugušu pacientu ar HER2-pozitīvu, nerezecējamu, lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai, kuri iepriekš atsevišķi vai kombinācijā ir saņēmuši trastuzumabu un taksānu. Pacientiem ir jāatbilst vienam no šādiem kritērijiem:

- iepriekš saņemta terapija lokāli progresējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanai vai
- slimības recidivēšana adjuvantās terapijas laikā vai sešu mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Kadcyla drīkst ordinēt tikai ārsts, un to jāievada intravenozas infūzijas veidā vēža slimnieku ārstēšanā pieredzējuša veselības aprūpes speciālista uzraudzībā (t.i. kurš ir sagatavts infūzijas izraisītas alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas novēršanai, un vietā, kur nekavējoties ir pieejams viss reanimācijas pasākumu veikšanai nepieciešamais aprīkojums (skatīt 4.4. apakšpunktu)).

Pacientiem, kurus ārstē ar trastuzumaba emtansīnu, jābūt HER2-pozīvīvam audzēja statusam, ko definē kā vērtību 3+ imūnhistoķīmiskajā (IHK) pārbaudē vai kā attiecību $\geq 2,0$ hibrizācijā *in situ* (ISH) vai fluorescentā *in situ* hibrizācijā (FISH), izmantojot CE marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnisku ierīci. Ja nav pieejama IVD ar CE marķējumu, HER2 statuss jānosaka ar citu pieejamu validētu izmeklēšanas metodi.

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, ir svarīgi pārbaudīt flakonu etiķetes, lai pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Kadcyla (trastuzumaba emtansīns), nevis citas trastuzumabu saturošas zāles (piemēram, trastuzumabs vai trastuzumaba derukstekāns).

Devas

Trastuzumaba emtansīna ieteicamā deva ir 3,6 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (21 dienas cikls).

Sācumdeva jāievada 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā. Infūzijas laikā un vismaz 90 minūtes pēc pirmās infūzijas pacienti jānovēro, vai nerodas drudzis, drebuļi vai citas ar infūziju saistītas reakcijas. Infūzijas vieta rūpīgi jākontrolē, vai ievadišanas laikā neveidojas infiltrāti zemādā. Pēcreģistrācijas periodā novēroti vēlīni epidermas bojājumi vai nekrozes gadījumi pēc ekstravazācijas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Ja iepriekšējai infūzijai bijusi laba panesamība, nākamās trastuzumaba emtansīna devas var ievadīt 30 minūtes ilgu infūziju veidā. Infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc infūzijas pacienti jānovēro.

Ja pacientam rodas ar infūziju saistīti simptomi (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu), jāsamazina trastuzumaba emtansīna infūzijas ātrums vai tā jāpārtrauc. Ja rodas dzīvībai bīstamas ar infūziju saistītas reakcijas, trastuzumaba emtansīna lietošana jāpārtrauc pilnīgi.

Ārstēšanas ilgums

Agrīns krūts vēzis (AKV)

Pacientiem jāveic kopumā 14 ārstēšanas cikli, ja vien nav radies slimības recidīvs vai nekontrolējama toksicitāte.

Metastātisks krūts vēzis (MKV)

Pacientiem ārstēšana jāsaņem līdz slimības progresēšanai vai nekontrolējamai toksicitātes konstatēšanai.

Devas pielāgošana

Simptomātisku blakusparādību kontrolēšanai var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu, samazināt devu vai pārtraukt ārstēšanu, vadoties pēc tekstā un 1. un 2. tabulā sniegtajiem norādījumiem.

Pēc trastuzumaba emtansīna devas samazināšanas to nedrīkst atkal kāpināt.

1. tabula. Devas samazināšanas shēma

Devas samazināšanas shēma (Sācumdeva ir 3,6 mg/kg)	Ievadāmā deva
Pirmā devas samazināšana	3 mg/kg
Otrā devas samazināšana	2,4 mg/kg
Nepieciešama turpmāka devas samazināšana	Pārtraukt ārstēšanu

2. tabula. Devas pielāgošanas vadlīnijas

Devau pielāgošana pacientiem ar AKV		
Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas pielāgošana
Trombocitopēnija	2.-3. pakāpe plānotās ārstēšanas dienā (no 25 000 līdz < 75 000/mm ³)	Nelietot trastuzumaba emtansīnu, līdz trombocītu skaits neatjaunojas līdz ≤ 1. pakāpei (≥ 75 000/m ³), tad ārstēšanu turpina ar tādu pašu devas līmeni. Ja trombocitopēnijas dēļ devas ievadīšana jāatliek 2 reizes, jāapsver devas samazināšana par vienu līmeni.
	4. pakāpe jebkurā laikā (< 25 000/mm ³)	Nelietot trastuzumaba emtansīnu, līdz trombocītu skaits neatjaunojas līdz ≤ 1. pakāpei (≥ 75 000/m ³), un pēc tam devu samazināt par vienu līmeni.
Paaugstināts alanīna transamināzes (ALAT) līmenis	2.-3. pakāpe (no > 3,0 līdz ≤ 20 × NAR plānotās ārstēšanas dienā)	Nelietot trastuzumaba emtansīnu, līdz ALAT līmenis neatjaunojas līdz ≤ 1. pakāpei, un pēc tam devu samazināt par vienu līmeni.
	4. pakāpe (> 20 × NAR jebkurā laikā)	Pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.
Paaugstināts aspartāta transamināzes (ASAT) līmenis	2. pakāpe (no > 3,0 līdz ≤ 5 × NAR plānotās ārstēšanas dienā)	Nelietot trastuzumaba emtansīnu, līdz ASAT līmenis neatjaunojas līdz ≤ 1. pakāpei, un pēc tam turpināt ārstēšanu ar tāda paša līmeņa devu.
	3. pakāpe (no > 5 līdz ≤ 20 × NAR plānotās ārstēšanas dienā)	Nelietot trastuzumaba emtansīnu, līdz ASAT līmenis neatjaunojas līdz ≤ 1. pakāpei, un pēc tam devu samazināt par vienu līmeni.
	4. pakāpe (> 20 × NAR jebkurā laikā)	Pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.
Hiperbilirubinēmija	KBILI no > 1,0 līdz ≤ 2,0 × NAR plānotās ārstēšanas dienā	Nelietot trastuzumaba emtansīnu, līdz kopējā bilirubīna līmenis neatjaunojas līdz ≤ 1,0 x NAR, un pēc tam devu samazināt par vienu līmeni.
	KBILI > 2 × NAR jebkurā laikā	Pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.
Zāļu izraisīts aknu bojājums (ZIAB)	Transamināžu līmenis serumā > 3 x NAR un vienlaikus kopējais bilirubīns > 2 x NAR	Pilnīgi pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu, ja nav citu ticamu paaugstināta aknu enzīmu un bilirubīna līmeņa cēloņu, piemēram, metastāžu aknās vai vienlaikus lietotu zāļu.
Nodulāra reģeneratīva hiperplāzija (NRH)	Visas pakāpes	Pilnīgi pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.
Perifēriskā neiropātija	3.-4. pakāpe	Nelietot trastuzumaba emtansīnu, līdz stāvoklis atjaunojas līdz ≤ 2. pakāpei

Kreisā kambara disfunkcija	LVEF < 45%	Nelietot trastuzumaba emtansīnu. Atkārtoti novērtēt LVEF 3 nedēļu laikā. Ja LVEF aizvien ir < 45%, pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.
	LVEF no 45% līdz < 50% un tā samazinājies par \geq 10% punktiem, salīdzinot ar terapijas sākumu*	Nelietot trastuzumaba emtansīnu. Atkārtoti novērtēt LVEF 3 nedēļu laikā. Ja LVEF aizvien ir < 50% un nav atjaunojusies līdz < 10% punktu robežai, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.
	LVEF no 45% līdz < 50% un tā samazinājies par < 10% punktiem, salīdzinot ar terapijas sākumu*	Turpināt ārstēšanu ar trastuzumaba emtansīnu. Atkārtoti novērtēt LVEF 3 nedēļu laikā.
	LVEF \geq 50%	Turpināt ārstēšanu ar trastuzumaba emtansīnu.
Sirds mazspēja	Siptomātiska SSM, 3.-4. pakāpes KKSD vai 3.-4. pakāpes sirds mazspēja, vai 2. pakāpes sirds mazspēja un LVEF < 45%	Pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.
Toksiska ietekme uz plaušām	Intersticiāla plaušu slimība (IPS) vai pneimonīts	Pilnīgi pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.
Ar staru terapiju saistīts pneimonīts	2. pakāpe	Ja pēc standartterapijas pneimonīts nemazinās, pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.
	3.-4. pakāpe	Pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.
Perifēra neiropātija	3.-4. pakāpe	Nelietot trastuzumaba emtansīnu, līdz neiropātijas smagums nav samazinājies līdz \leq 2. pakāpei.
Devas pielāgošana pacientiem ar MKV		
Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas pielāgošana
Trombocitopēnija	3. pakāpe (no 25 000 līdz < 50 000/mm ³)	Nelietot trastuzumaba emtansīnu, līdz trombocītu skaits neatjaunojas līdz \leq 1. pakāpei (\geq 75 000/mm ³), tad turpināt ārstēšanu ar tādu pašu devas līmeni.
	4. pakāpe (< 25 000/mm ³)	Nelietot trastuzumaba emtansīnu, līdz trombocītu skaits neatjaunojas līdz \leq 1. pakāpei (\geq 75 000/mm ³), un pēc tam devu samazināt par vienu līmeni.
Paaugstināts transamināžu (ASAT/ALAT) līmenis	2. pakāpe (no > 2,5 līdz \leq 5 \times NAR)	Ārstēt ar tāda paša līmeņa devu.
	3. pakāpe (no > 5 līdz \leq 20 \times NAR)	Nelietot trastuzumaba emtansīnu, līdz ASAT/ALAT līmenis neatjaunojas līdz \leq 2. pakāpei, un pēc tam devu samazināt par vienu līmeni.
	4. pakāpe (> 20 \times NAR)	Pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.

Hiperbilirubinēmija	2. pakāpe (no > 1,5 līdz ≤ 3 × NAR)	Nelietot trastuzumaba emtansīnu, līdz kopējā bilirubīna līmenis neatjaunojas līdz ≤ 1. pakāpei, un pēc tam ārstēt ar tāda paša līmeņa devu.
	3. pakāpe (no > 3 līdz ≤ 10 × NAR)	Nelietot trastuzumaba emtansīnu, līdz kopējā bilirubīna līmenis neatjaunojas līdz ≤ 1. pakāpei, un pēc tam devu samazināt par vienu līmeni.
	4. pakāpe (> 10 × NAR)	Pārtraukt trastuzumab emtansīna lietošanu.
Zāļu izraisīts aknu bojājums (<i>Drug Induced Liver Injury</i> ; DILI)	Transamināžu līmenis serumā > 3 x NAR un vienlaicīgi kopējais bilirubīns > 2 × NAR	Pilnīgi pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu, ja nav cita iespējama aknu enzīmu un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās cēloņa, piemēram, metastāžu aknās vai vienlaikus lietotu zāļu.
Nodulāra reģeneratīva hiperplāzija (NRH)	Visas pakāpes	Pilnīgi pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.
Kreisā kambara disfunkcija	Simptomātiska SSM	Pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.
	LVEF <40%	Nelietot trastuzumaba emtansīnu. Atkārtoti novērtēt LVEF 3 nedēļu laikā. Ja LVEF aizvien ir < 40%, pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.
	LVEF no 40% līdz ≤ 45% un tā samazinājusies par ≥ 10% punktiem, salīdzinot ar terapijas sākumu	Nelietot trastuzumaba emtansīnu. Atkārtoti novērtēt LVEF 3 nedēļu laikā. Ja LVEF nav atjaunojusies 10% punktu robežās, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.
	LVEF no 40% līdz ≤ 45% un tā samazinājusies par < 10% punktiem, salīdzinot ar terapijas sākumu	Turpināt ārstēšanu ar trastuzumaba emtansīnu. Atkārtoti novērtēt LVEF 3 nedēļu laikā.
	LVEF > 45%	Turpināt ārstēšanu ar trastuzumaba emtansīnu.
Perifēriska neiropātija	3.-4. pakāpe	Nelietot trastuzumaba emtansīnu, līdz stāvoklis atjaunojas līdz ≤ 2. pakāpei.
Toksiska ietekme uz plaušām	Intersticiāla plaušu slimība (IPS) vai pneimonīts	Pilnīgi pārtraukt trastuzumaba emtansīna lietošanu.

ALAT = alanīna transamināze; ASAT = aspartāta transamināze, SSM = sastrēguma sirds mazspēja, LVEF = kreisā kambara izviedes frakcija (*left ventricular ejection fraction*), KKSD = kreisā kambara sistoliska disfunkcija, KBILI = kopējais bilirubīns, NAR = normas augšējā robeža

* Pirms trastuzumaba emtansīna lietošanas sākuma.

Atlikta vai izlaista deva

Plānotas devas izlaišanas gadījumā tā jāievada, cik drīz vien iespējams, negaidot līdz nākamajam plānotajam ciklam. Lietošanas grafiks jākorrigē, lai saglabātu 3 nedēļu starplaiku starp devām. Nākamā deva jāievada atbilstoši iepriekš minētajiem norādījumiem par devu.

Perifēra neiropātija

Pacientiem, kuriem ir 3. vai 4. pakāpes perifēra neiropātija, trastuzumaba emtansīna lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 2. pakāpei. Atsākot terapiju, var apsvērt devas samazināšanu atbilstoši devas mazināšanas shēmai (skatīt 1.tabulu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pacientiem, kuru vecums ir ≥ 65 gadi, deva nav jāpielāgo. Nav pietiekamu datu, lai apstiprinātu drošumu un efektivitāti pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, sakarā ar ierobežotiem pētījumiem šajā vecuma apakšgrupā. Tomēr pacientiem ≥ 65 gadu vecumā, pētījuma MO28231 apakšgrupas analīze par 345 pacientiem liecina par biežāku 3., 4. un 5. pakāpes blakusparādību, būtisku blakusparādību un blakusparādību, kuru dēļ pilnīgi jāpārtrauc/uz laiku jāpārtrauc terapija, lielākas sastopamības tendenci, taču 3. vai augstākas pakāpes NN, kas klasificēti kā saistīti ar zālēm, sastopamība ir līdzīga.

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka vecumam nav klīniski nozīmīga ietekme uz trastuzumaba emtansīna farmakokinētiku (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tā kā nav pietiekami datu, nevar noteikt, vai būtu nepieciešams pielāgot devu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, tādēļ pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir rūpīgi jākontrolē.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem sākumdeva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem trastuzumaba emtansīns nav pētīts. Pacienti ar aknu darbības traucējumiem jāārstē piesardzīgi, jo pēc trastuzumaba emtansīna lietošanas ir novērota hepatotoksicitāte (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta, jo zāles nav piemērotas lietošanai pediātriskajā populācijā krūts vēža indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Kadcyla paredzēta intravenozai lietošanai. Trastuzumaba emtansīns jāizšķīdina un jāatšķaida veselības aprūpes speciālistam un jāievada intravenozas infūzijas veidā. To nedrīkst ievadīt intravenozas spiediena vai bolus injekcijas veidā.

Ieteikumus par zāļu izšķīdināšanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, ir svarīgi pārbaudīt flakonu etiķetes, lai pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Kadcyla (trastuzumaba emtansīns) nevis citas trastuzumabu saturošas zāles (piemēram, trastuzumabs vai trastuzumaba derukstekāns).

Trombocitopēnija

Trastuzumaba emtansīna lietošanas laikā bieži ziņots par trombocitopēniju vai samazinātu trombocītu skaitu, un tā bija biežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika pārtraukta terapija, samazināta deva vai atlikta deva ievadīšana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos trombocitopēnija radās biežāk un tā bija smagāka pacientiem, kuri bija aziāti (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms katras trastuzumaba emtansīna devas ievadīšanas ieteicams noteikt trombocītu skaitu. Pacienti ar trombocitopēniju ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) un pacienti, kuri lieto antikoagulantus (piemēram, varfarīnu, heparīnu, mazmolekulāros heparīnus), trastuzumaba emtansīna terapijas laikā rūpīgi jānovēro. Pētījumi par trastuzumaba emtansīna lietošanu pacientiem, kuriem trombocītu skaits pirms ārstēšanas bijis $\leq 100\,000/\text{mm}^3$, nav veikti. Ja ir 3. vai augstākas pakāpes trombocītu skaita samazināšanās ($< 50\,000/\text{mm}^3$), trastuzumaba emtansīnu nedrīkst ievadīt, līdz trombocītu skaits nav atjaunojies līdz 1. pakāpei ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hemorāģija

Veicot ārstēšanu ar trastuzumaba emtansīnu, ziņots par hemorāģijas gadījumiem, tai skaitā centrālās nervu sistēmas, elpceļu un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu. Daži no šiem asiņošanas gadījumiem beidzās letāli. Dažos no novērotajiem gadījumiem pacientiem bija trombocitopēnija vai arī viņi lietoja antikoagulantus vai antiagregantus; citos gadījumos zināmu papildu riska faktoru nebija. Lietojot šīs zāles, jāievēro piesardzība un gadījumos, kad vienlaicīga lietošana ir klīniski nepieciešama, jāapsver papildu uzraudzība.

Hepatotoksicitāte

Trastuzumaba emtansīna terapijas laikā klīniskajos pētījumos ir novērota hepatotoksicitāte, kas lielākoties izpaudās kā asimptomātiska transamināžu koncentrācijas serumā paaugstināšanās (1.–4. pakāpes transaminīts) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās parasti bija pārejoša, un lielākais tās rādītājs tika novērots 8. dienā pēc zāļu ievadīšanas, taču koncentrācija pirms nākamā terapijas cikla pakāpeniski pazeminājās līdz 1. pakāpei vai mazākam rādītājam. Novērota arī kumulatīva ietekme uz transamināžu līmeni (pacientu procentuālais īpatsvars ar 1.-2. pakāpes ALAT/ASAT novirzēm ar katru nākamo ciklu palielinājās).

Vairumā gadījumu pacientiem ar paaugstinātu transamināžu koncentrāciju tā mazinājās līdz 1. pakāpes traucējumiem vai normai 30 dienu laikā pēc pēdējās trastuzumaba emtansīna devas lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar trastuzumaba emtansīnu ārstētiem pacientiem novēroti smagi aknu un žults izvades sistēmas traucējumi, tai skaitā nodulāra reģeneratīva aknu hiperplāzija (NRH), un dažos gadījumos zāļu izraisītu aknu bojājuma dēļ bijis letāls iznākums. Novērotie gadījumi, iespējams, bija saistīti ar blakusslimībām un/vai vienlaikus lietotām zālēm ar zināmu hepatotoksiskas iedarbības potenciālu.

Pirms ārstēšanas sākuma un pirms katras devas lietošanas jākontrolē aknu funkcionālie rādītāji. Pacientiem ar sākotnēji paaugstinātu ALAT rādītāju (piemēram, aknu metastāžu dēļ) var būt nosliece uz aknu bojājumu ar augstāku, 3.-5. pakāpes aknu darbības traucējumu vai aknu funkcionālo testu rādītāju paaugstināšanās risku. Norādījumi par devas samazināšanu vai zāļu lietošanas pārtraukšanu gadījumā, ja rodas paaugstināta transamināžu vai kopējā bilirubīna koncentrācija serumā, ir sniegti 4.2. apakšpunktā.

Ar trastuzumaba emtansīnu ārstētiem pacientiem aknu biopsijā konstatēti nodulāras reģeneratīvas aknu hiperplāzijas (NRH) gadījumi. NRH ir reti sastopams aknu darbības traucējums, kam raksturīga plaša labdabīga aknu parenhīmas transformācija nelielos reģeneratīvos mezgliņos; NRH var izraisīt ar cirozi nesaistītu portālo hipertensiju. NRH diagnozi var apstiprināt tikai histopatoloģiski. NRH iespējamība jāapsver visiem pacientiem, kuriem ir portālai hipertensijai raksturīgi klīniskie simptomi un/vai cirozei līdzīga aina aknu datortomogrāfijas (DT) izmeklējumā, bet ir normāla transamināžu koncentrācija un nav nekādu citu cirozes izpausmju. NRH diagnozes gadījumā trastuzumaba emtansīna ievadīšana jāpārtrauc pavisam.

Pētījumi par trastuzumaba emtansīna lietošanu pacientiem, kuriem pirms terapijas sākuma transamināžu līmenis serumā ir $> 2,5 \times \text{NAR}$ vai kopējais bilirubīna līmenis ir $> 1,5 \times \text{NAR}$, nav veikti. Pacientiem, kuriem transamināžu līmenis serumā ir $> 3 \times \text{NAR}$ un vienlaikus kopējais bilirubīna līmenis ir $> 2 \times \text{NAR}$, terapija pilnīgi jāpārtrauc. Pacienti ar aknu darbības traucējumiem jāārstē piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Neirotoksicitāte

Trastuzumaba emtansīna klīniskajos pētījumos ziņots par perifērisku neiropātiju, lielākoties 1. pakāpes un galvenokārt sensoru. Klīniskajos pētījumos netika iekļauti MKV pacienti ar ≥ 3 . pakāpi un AKV pacienti ar ≥ 2 . pakāpi, kuriem sākotnēji bija perifēriskā neiropātija. Pacientiem, kuriem ir 3. vai 4. pakāpes perifēriskā neiropātija, ārstēšana ar trastuzumaba emtansīnu uz laiku jāpārtrauc, līdz simptomi izzūd vai stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 2 . pakāpei. Pacienti nepārtraukti klīniski jānovēro, vai nerodas neirotoksicitātes pazīmes/simptomi.

Kreisā kambara disfunkcija

Ar trastuzumaba emtansīnu ārstētiem pacientiem ir paaugstināts kreisā kambara disfunkcijas rašanās risks. Ar trastuzumaba emtansīnu ārstētiem pacientiem novērota kreisā kambara izsviedes frakcijas (LVEF) samazināšanās līdz $< 40\%$, tādēļ pastāv simptomātiskas sastrēguma sirds mazspējas (SSM) risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vispārējie sirds komplikāciju riska faktori un tie riska faktori, kas atklāti pētījumos par trastuzumaba lietošanu adjuvantā krūts vēža terapijā, ir šādi: vecums (> 50 gadiem), samazināta LVEF pirms terapijas sākuma ($< 55\%$), samazināta LVEF pirms vai pēc paklitaksela lietošanas adjuvantā terapijā, iepriekš vai vienlaicīgi lietoti antihipertensīvie līdzekļi, iepriekšēja terapija ar antraciklīnu un liels KMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Pirms zāļu lietošanas uzsākšanas un arī turpmāk – ar regulāriem intervāliem (piemēram, ik pēc trīs mēnešiem) ārstēšanās laikā – jāveic standarta sirdsdarbības pārbaudes (ehokardiogrāfija vai daudzprojekciju radionuklīdā (*multigated acquisition*- MUGA) skenēšana). Sirds kreisā kambara disfunkcijas gadījumā pēc vajadzības devas ievadīšana jāatliek vai terapija pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos pacientiem sākotnēji bija LVEF $\geq 50\%$. Klīniskos pētījumos netika iekļauti pacienti, kuriem anamnēzē bija sastrēguma sirds mazspēja (SSM), smaga sirds aritmija, kad nepieciešama ārstēšana, miokarda infarkts vai nestabila stenokardija 6 mēnešu laikā pēc randomizācijas, vai pašreiz esošs elpas trūkums miera stāvoklī progresējošas ļaundabīgas slimības dēļ. Novērošanas pētījumā (BO39807) reālajos klīniskajos apstākļos pacientiem ar MKV, kuriem LVEF sākotnēji bija 40-49%, novēroja gadījumus, kad LVEF samazinājās par $> 10\%$ salīdzinājumā ar sākumstāvokli un/vai kad radās SSM. Lēmumu par trastuzumaba emtansīna lietošanu pacientiem ar MKV, kuriem ir zema LVEF vērtība, drīkst pieņemt tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas, un šādiem pacientiem rūpīgi jākontrolē sirdsdarbības rādītāji (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Plaušu toksicitāte

Trastuzumaba emtansīna klīniskajos pētījumos ir ziņots par intersticiālas plaušu slimības (IPS) gadījumiem, tajā skaitā par pneimonītu, kas dažos gadījumos izraisījis akūtu respiratoru distresa sindromu vai letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pazīmes un simptomi ietver elpas trūkumu, klepu, nogurumu un plaušu infiltrātus.

Pacientiem, kuriem ir diagnosticēta IPS vai pneimonīts, ieteicams pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar trastuzumaba emtansīnu, izņemot staru terapijas izraisītu pneimonītu adjuvantas terapijas gadījumā, kad trastuzumaba emtansīna lietošana pilnīgi jāpārtrauc, ja ir ≥ 3 . pakāpes pneimonīts vai 2. pakāpes pneimonīts, kas nereaģē uz standarta terapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ir elpas trūkums miera stāvoklī progresējušas ļaundabīgas slimības komplikāciju dēļ, blakusslimības un kuriem vienlaicīgi tiek veikta plaušu staru terapija, var būt paaugstināts ar plaušām saistītu notikumu risks.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Trastuzumaba emtansīna terapijas pētījumi pacientiem, kuriem ārstēšana ar trastuzumabu pilnīgi pārtraukta ar infūziju saistītu reakciju (AISR) dēļ, nav veikti; šādiem pacientiem ārstēšana nav ieteicama. Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas ar infūziju saistītas reakcijas, jo īpaši pirmās infūzijas laikā.

Klīniskajos pētījumos ir ziņots par reakcijām, kas saistītas ar infūziju (tās izraisa citokīnu izdalīšanās) un kurām raksturīgs viens vai vairāki šādi simptomi: pietūkums, drebuļi, drudzis, elpas trūkums, hipotensija, sāpīga elpošana, bronhospazma un tahikardija. Parasti šie simptomi nebija smagi (skatīt

4.8. apakšpunktu). Vairumam pacientu šādas reakcijas izzuda vairākas stundas vai dienu pēc infūzijas beigām. Pacienti ar smagām AISR ārstēšana jāpārtrauc, līdz pazīmes un simptomi izzūd. Atkārtota ārstēšana jāapsver, pamatojoties uz reakcijas smaguma klīnisko izvērtējumu. Gadījumā, ja rodas dzīvībai bīstama ar infūziju saistīta reakcija, ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Trastuzumaba emtansīna terapijas pētījumi pacientiem, kuriem ārstēšana ar trastuzumabu pilnīgi pārtraukta paaugstinātas jutības dēļ, nav veikti; šādiem pacientiem ārstēšana ar trastuzumaba emtansīnu nav ieteicama.

Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas paaugstinātas jutības/alergiskas reakcijas, kurām varētu būt tādas pašas klīniskās izpausmes kā AISR. Trastuzumaba emtansīna klīniskajos pētījumos novērotas nopietnas anafilaktiskas reakcijas. Tūlītējai lietošanai jābūt pieejamām zālēm šādu reakciju ārstēšanai, kā arī neatliekamās palīdzības aprīkojumam. Īstas paaugstinātas jutības reakcijas (kad reakcijas smagums pastiprinās turpmāko infūziju laikā) gadījumā trastuzumaba emtansīna terapija pilnīgi jāpārtrauc.

Reakcijas injekcijas vietā

Trastuzumaba emtansīna ekstravazācija intravenozas injekcijas laikā var izraisīt lokālas sāpes. Atsevišķos gadījumos var rasties smagi audu bojājumi un epidermas nekroze. Ja notiek ekstravazācija, infūzija nekavējoties jāpārtrauc un pacients regulāri jāpārbauda, jo dienu vai nedēļu laikā pēc infūzijas var rasties nekroze.

Nātrija saturs palīgvielās

Zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

In vitro metabolisma pētījumi cilvēka aknu mikrosomās liecina, ka trastuzumaba emtansīna sastāvdaļu DM1 metabolizē galvenokārt CYP3A4 un — mazākā mērā — CYP3A5. Jāizvairās no trastuzumaba emtansīna un spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ketokonazola, itrakonazola, klaritromicīna, atazanavīra, indinavīra, nefazodona, nelfinavīra, ritonavīra, sakvinavīra, telitromicīna un vorikonazola) vienlaicīgas lietošanas, jo var pastiprināties DM1 iedarbība un toksicitāte. Apsveriet iespēju lietot citas zāles, kurām nepiemīt CYP3A4 inhibēšanas potenciāls vai arī tas ir minimāls. Ja no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, apsveriet iespēju atlikt trastuzumaba emtansīna lietošanu, līdz spēcīgie CYP3A4 inhibitori ir izvadīti no asinsrites (aptuveni 3 inhibitoru eliminācijas pusperiodi), ja vien tas iespējams. Ja vienlaikus lieto spēcīgas iedarbības CYP3A4 inhibitoru un trastuzumaba emtansīna lietošanu nevar atlikt, pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Reproduktīvā vecuma sievietēm trastuzumaba emtansīna lietošanas laikā un vēl 7 mēnešus pēc pēdējās trastuzumaba emtansīna devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcija. Efektīva kontracepcija jāizmanto arī pacientiem vīriešiem vai viņu partnerēm.

Grūtniecība

Dati par trastuzumaba emtansīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Trastuzumaba emtansīna sastāvā ietilpstošais trastuzumabs, to lietojot grūtniecības laikā, var kaitēt auglim vai izraisīt augļa bojāeju. Pēcregistrācijas laikā, grūtniecēm, kuras saņēmušas trastuzumabu, ziņots par oligohidramnija gadījumiem, no kuriem daži bijuši saistīti ar letālu plaušu hipoplāziju. Maitansīna, tuvi radniecīga ķīmiskā savienojuma no tās pašas maitansinoīdu grupas, kurā ietilpst DM1, pētījumi ar dzīvniekiem

liecina, ka trastuzumaba emtansīna sastāvā ietilpstošais mikrocaurulītes inhibējošais citotoksiskais savienojums DM1 varētu būt teratogēns un, iespējams, embriotoksisks (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Trastuzumaba emtansīnu sievietēm grūtniecības laikā lietot nav ieteicams, un sievietes jāinformē par iespējamo kaitējumu auglim pirms grūtniecības. Sievietēm, kurām ir grūtniecība, nekavējoties jāsazinās ar ārstu. Ja grūtnieci ārstē ar trastuzumaba emtansīnu, ieteicama rūpīga uzraudzība, kas jānodrošina multidisciplinārai komandai.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai trastuzumaba emtansīns izdalās cilvēka pienā. Tā kā daudzas zāles izdalās cilvēka pienā, un Kadcyļa var izraisīt būtiskas blakusparādības ar krūti barotiem zīdaiņiem, sievietēm pirms ārstēšanas ar trastuzumaba emtansīnu uzsākšanas ir jāpārtrauc bērna barošanu ar krūti. Sievietes var sākt barot bērnu ar krūti 7 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Fertilitāte

Reproduktīvās un attīstības toksikoloģijas pētījumi ar trastuzumaba emtansīnu nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Trastuzumaba emtansīns maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņoto nevēlamo blakusparādību, piemēram, nespēka, galvassāpju, reiboņa un redzes miglošanās, ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus nav zināma. Pacientiem, kuriem rodas ar infūziju saistītas reakcijas (pietvīkums, drebuļi, pīreksija, dispnoja, hipotensija, sēkšana, bronhospazma un tahikardija), jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi neizzūd.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Trastuzumaba emtansīna drošums vērtēts klīniskajos pētījumos 2611 pacientiem ar krūts vēzi. Šajā pacientu populācijā:

- visbiežāk sastopamās nopietnās zāļu nevēlamās blakusparādības (NB) (> 0,5 % pacientu) bija hemorāģija, drudzis, trombocitopēnija, elpas trūkums, sāpes vēderā, skeleta-muskuļu sāpes un vemšana;
- biežākās zāļu nevēlamās blakusparādības (NB) (≥ 25 %), lietojot trastuzumaba emtansīnu, bija slikta dūša, nogurums, skeleta-muskuļu sāpes, hemorāģija, galvassāpes, paaugstināts transamināžu līmenis, trombocitopēnija un perifēriskā neiropātija. Vairumā gadījumu paziņoto NB smagums bija atbilstošs 1. vai 2. pakāpei;
- biežākās ≥ 3 . smaguma pakāpes NB pēc Nacionālā Vēža institūta vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE)) (>2%) bija trombocitopēnija, paaugstināta transamināžu koncentrācija, anēmija, neitropēnija, nespēks un hipokaliēmija.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Informācija par NB, kas radušās 2611 ar trastuzumaba emtansīnu ārstētiem pacientiem, ir apkopota 3. tabulā. NB minētas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas (OSK) un biežuma kategorijas. Biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā un OSK nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā. Par NB ziņots, toksicitātes novērtēšanai izmantojot NCI-CTCAE.

3. tabula. NB uzskaitījums tabulas veidā; informācija par pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos ārstēti ar trastuzumaba emtansīnu

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Urīnceļu infekcija		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	trombocitopēnija, anēmija	Neitropēnija, leukopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība pret zālēm	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hipokaliēmija	
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra neiropātija, galvassāpes	Reibonis, disgeizija, atmiņas traucējumi	
Acu bojājumi		Acu sausums, konjunktivīts, neskaidra redze, pastiprināta asarošana	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara disfunkcija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hemorāģija	Hipertensija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Deguna asiņošana, klepus, elpas trūkums		Pneimonīts (IPS)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts, caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, sausums mutē, sāpes vēderā	Dispepsija, smaganu asiņošana	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts transamināžu līmenis	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	Hepatotoksicitāte, aknu mazspēja, nodulāra reģeneratīva hiperplāzija, portāla hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, nieze, alopēcija, nagu bojājumi, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, nātrene	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta-muskuļu sāpes, artralģija, mialģija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums, drudzis, astēnija	Perifēra tūska, drebuļi	Pastiprināta asiņošana injekcijas vietā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Ar infūziju saistītas reakcijas	Staru terapijas izraisīts pneimonīts

3. tabulā iekļauti apvienotie dati no kopējā ārstēšanas perioda MKV pētījumos (N=1871; trastuzumaba emtansīna cikla skaitu mediāna bija 10) un KATHERINE pētījuma (N=740; ciklu skaita mediāna bija 14).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Trombocitopēnija

Trombocitopēniju vai samazinātu trombocītu skaitu trastuzumaba emtansīna grupās MKV klīniskajos pētījumos novēroja 24,9 % pacientu, un tā bija biežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ terapija tika pilnīgi pārtraukta (2,6 %). Trombocitopēniju novēroja 28,5 % pacientu trastuzumaba emtansīna AKV klīniskajos pētījumos, un tā bija biežākā visu smaguma pakāpju un ≥ 3 . pakāpes blakusparādība, kā arī biežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika pārtraukta terapija (4,2 %), atlikta devas ievadīšana vai samazināta deva. Vairumam pacientu bija 1. vai 2. smaguma pakāpes blakusparādība ($\geq 50\ 000/\text{mm}^3$), zemāko rādītāju konstatēja 8. dienā, un līdz nākamajai ieplānotajai devai blakusparādība parasti mazinājās līdz 0. vai 1. pakāpei ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$). Klīniskajos pētījumos trombocitopēnija radās biežāk un bija smagāka aziātu izcelsmes pacientiem. Neatkarīgi no rases 3. vai 4. pakāpes blakusparādības ($< 50\ 000/\text{mm}^3$) sastopamība bija 8,7% ar trastuzumaba emtansīnu ārstēto MKV pacientu un 5,7% pacientu ar AKV. Informāciju par devas pielāgošanu trombocitopēnijas gadījumā skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Hemorāģija

MKV klīniskajos pētījumos trastuzumaba emtansīna grupās ar hemorāģiju saistītas blakusparādības novēroja 34,8 % pacientu, un smagu ar hemorāģiju saistītu blakusparādību (≥ 3 . pakāpe) rašanās biežums bija 2,2 %. Ar hemorāģiju saistītas blakusparādības novēroja 29 % pacientu ar AKV, bet smagu ar hemorāģiju saistītu blakusparādību (≥ 3 . pakāpe) rašanās biežums bija 0,4 %, ieskaitot vienu 5. pakāpes gadījumu. Dažos novērotajos gadījumos pacientiem bija trombocitopēnija vai arī viņi lietoja antikoagulantus vai antiagregantus; citos gadījumos zināmu papildu riska faktoru nebija. Gan MKV, gan AKV gadījumā novēroti arī asiņošanas gadījumi ar letālu iznākumu.

Paaugstināts transamināžu (ASAT/ALAT) līmenis

Klīniskajos pētījumos trastuzumaba emtansīna terapijas laikā novērota transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās serumā (atbilstoši 1.–4. pakāpei) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās parasti bija pārejoša. Novērota kumulatīva trastuzumaba emtansīna ietekme uz transamināzēm, un parasti tā izzuda pēc terapijas pārtraukšanas. Paaugstināta transamināžu koncentrācija novērota 24,2% pacientu MKV klīniskajos pētījumos. 3. vai 4. pakāpes paaugstināta ASAT vai ALAT koncentrācija novērota attiecīgi 4,2% un 2,7% pacientu ar MKV, un parasti tā radās pirmajos ārstēšanas ciklos (1.–6.). Par paaugstinātu transamināžu līmeni tika ziņots 32,4% pacientu ar AKV. Par 3. un 4. pakāpes transamināžu līmeņa paaugstināšanos tika ziņots 1,5% pacientu ar AKV. Kopumā ≥ 3 . pakāpes aknu darbības traucējumi nebija saistīti ar neapmierinošu klīnisko iznākumu; turpmākā novērošanā konstatētie rādītāji liecināja par uzlabošanos līdz tādām līmenim, kas ļāva pacientam palikt pētījumā un turpināt saņemt pētījuma ārstēšanu ar tādu pašu vai samazinātu devu. Saistību starp trastuzumaba emtansīna sistēmisko iedarbību (zemlīknes laukumu - AUC), trastuzumaba emtansīna maksimālo koncentrāciju serumā (C_{\max}), kopējo trastuzumaba sistēmisko iedarbību (AUC) vai DMI C_{\max} un transamināžu koncentrācijas pieaugumu nenovēroja. Informāciju par devas pielāgošanu paaugstinātas transamināžu koncentrācijas gadījumā skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Sirds kreisā kambara disfunkcija

Trastuzumaba emtansīna klīniskajos pētījumos sirds kreisā kambara disfunkcija novērota 2,2 % pacientu ar MKV. Vairumā gadījumu tā bija 1. vai 2. pakāpes asimptomātiska LVEF samazināšanās. 3. vai 4. pakāpes gadījumi bija 0,4 % pacientu ar MKV. Novērojuma pētījumā (BO39807) aptuveni 22% pacientu ar MKV (7 no 32), kuriem tika sākta trastuzumaba emtansīna terapija, kad LVEF sākotnējā vērtība bija 40-49%, LVEF samazinājās par >10% salīdzinājumā ar sākumstāvokli un/vai radās SSM; lielākajai daļai šādu pacientu bija citi kardiovaskulārā riska faktori. Kreisā kambara disfunkcija radās 3,0% pacientu ar AKV, un 3. vai 4. pakāpes disfunkciju konstatēja 0,5% pacientu. Informāciju par devas pielāgošanu LVEF samazināšanās gadījumā skatīt 2. tabulā 4.2. apakšpunktā un 4.4. apakšpunktā.

Perifēriskā neiropātija

Trastuzumba emtansīna klīniskajos pētījumos tika ziņots par perifēriskās neiropātijas rašanos, tā bija galvenokārt 1. pakāpes un vairumā gadījumu – sensora. Pacientiem ar MKV kopējā perifēriskās neiropātijas sastopamība bija 29,0 %, bet \geq 2. pakāpes NB sastopamība – 8,6 %. Starp pacientiem ar AKV tās kopējā sastopamība bija 32,3 %, bet \geq 2. pakāpes NB sastopamība – 10,3 %.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītām reakcijām ir raksturīgs viens vai vairāki šādi simptomi: pietvīkums, drebuļi, drudzis, elpas trūkums, hipotensija, sāpoša elpošana, bronhospazma un tahikardija. Ar infūziju saistītas reakcijas trastuzumaba emtansīna MKV klīniskajos pētījumos novērotas 4,0% pacientu, un ziņots par sešām 3. pakāpes reakcijām, bet nav ziņots par 4. pakāpes reakcijām. Par infūzijas izraisītām reakcijām ziņots 1,6% pacientu ar AKV, un nav ziņots neviens ne par vienu 3. vai 4. pakāpes gadījumu. Ar infūziju saistītas reakcijas izzuda vairākas stundas vai dienu pēc infūzijas beigām. Klīniskajos pētījumos nav novērota saistība ar devām. Informāciju par devas pielāgošanu ar infūziju saistītu reakciju gadījumā skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Paaugstināta jutība trastuzumaba emtansīna MKV klīniskajos pētījumos novērota 2,6% pacientu, un ziņots par vienu 3. pakāpes un vienu 4. pakāpes gadījumu. Par paaugstinātu jutību ziņots 2,7% pacientu ar AKV, un par 3. vai 4. pakāpes paaugstinātu jutību ziņots 0,4% pacientu. Kopumā lielākā daļa paaugstinātas jutības reakciju bija vieglas vai vidēji smagas un izzuda ārstējot. Informāciju par devas pielāgošanu paaugstinātas jutības reakciju gadījumā skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Imunogenitāte

Tāpat kā lietojot jebkurus terapeitiskus proteīnus, ir iespējama imūna atbildes reakcija uz trastuzumaba emtansīnu. Anti-zāļu antivielas (ADA) pret trastuzumaba emtansīnu tika noteiktas 1243 pacientiem septiņos klīniskajos pētījumos dažādos laika brīžos. 5,1% (63/1243) pacientu bija pozitīvs anti-trastuzumaba emtansīna antivielu noteikšanas rezultāts vienā vai vairākos laika brīžos pēc trastuzumaba emtansīna lietošanas. 1. un 2. fāzes pētījumos 6,4% (24/376) pacientu konstatēja anti-trastuzumaba emtansīna antivielas. EMILIA pētījumā (TDM4370g/BO21977) anti-trastuzumaba emtansīna antivielas konstatēja 5,2% (24/466) pacientu, no kuriem 13 konstatēja arī neitralizējošas antivielas. KATHERINE (BO27938) pētījumā 3,7% (15/401) pacientu konstatēja anti-trastuzumaba emtansīna antivielas, 5 no tiem konstatēja arī neitralizējošas antivielas. ATA mazās sastopamības dēļ nav iespējams izdarīt secinājumus par anti-trastuzumaba emtansīna antivielu ietekmi uz trastuzumaba emtansīna farmakokinētiku, drošumu un efektivitāti.

Ekstravazācija

Trastuzumaba emtansīna klīniskajos pētījumos novērotas ekstravazācijas izraisītas reakcijas. Parasti šīs reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas un ietvēra eritēmu, jutīgumu, ādas kairinājumu, sāpes vai pietūkumu infūzijas vietā. Biežāk šīs reakcijas novērotas 24 stundu laikā no infūzijas. Pēcregistrācijas periodā atsevišķi epidermas bojājumi vai nekrozes gadījumi pēc ekstravazācijas tika novēroti dažu dienu līdz nedēļu laikā pēc infūzijas. Specifiska metode trastuzumaba emtansīna ekstravazācijas ārstēšanai šobrīd nav zināma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratorisko rādītāju novirzes

4. un 5. tabulā norādītas laboratorisko rādītāju novirzes, kas konstatētas ar trastuzumaba emtansīnu ārstētajiem pacientiem klīniskajā pētījumā TDM4370g/BO21977/EMILIA un pētījumā BO27938/KATHERINE.

4. tabula. Laboratorisko rādītāju novirzes ar trastuzumaba emtansīnu ārstētajiem pacientiem pētījumā TDM4370g/BO21977/EMILIA

Rādītājs	Trastuzumaba emtansīns (N=490)		
	Jebkuras pakāpes (%)	3. pakāpes (%)	4. pakāpes (%)
Aknu			
Paaugstināts bilirubīns	21	< 1	0
Paaugstināta ASAT	98	8	< 1
Paaugstināta ALAT	82	5	< 1
Hematoloģiskie			
Samazināts trombocītu skaits	85	14	3
Samazināta hemoglobīna koncentrācija	63	5	1
Samazināts neitrofilo leikocītu skaits	41	4	< 1
Kālijs			
Samazināta kālija koncentrācija	35	3	<1

5. tabula. Laboratorisko rādītāju novirzes ar trastuzumaba emtansīnu ārstētajiem pacientiem pētījumā BO27938/KATHERINE

Rādītājs	Trastuzumaba emtansīns (N=740)		
	Jebkuras pakāpes (%)	3. pakāpes (%)	4. pakāpes (%)
Aknu			
Paaugstināts bilirubīns	11	0	0
Paaugstināta ASAT	79	<1	0
Paaugstināta ALAT	55	<1	0
Hematoloģiskie			
Samazināts trombocītu skaits	51	4	2
Samazināta hemoglobīna koncentrācija	31	1	0
Samazināts neitrofilo leikocītu skaits	24	1	0
Kālijs			
Samazināta kālija koncentrācija	26	2	<1

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Antidots trastuzumaba emtansīna pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā rūpīgi jāvēro, vai pacientam nerodas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana. Saistībā ar trastuzumaba emtansīna terapiju ir ziņots par pārdozēšanas gadījumiem; vairums no tiem bijuši saistīti ar trombocitopēniju, un ir bijis viens nāves gadījums.

Letāla iznākuma gadījumā pacientam kļūdaini tika ievadīts trastuzumaba emtansīns devā 6 mg/kg, un viņš mira aptuveni 3 nedēļas pēc pārdozēšanas; cēloņsakarība ar trastuzumaba emtansīnu netika apstiprināta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi; citi pretaudzēju līdzekļi; monoklonālās antivielas; ATKĶ kods: L01XC14.

Darbības mehānisms

Kadcyla, trastuzumaba emtansīns, ir uz HER2 vērsts antivielas-zāļu konjugāts, kas satur humanizētu anti-HER2 IgG1 trastuzumabu, kas kovalenti saistīts pie mikrocaurulīšu inhibitora DM1 (maitansīna atvasinājums) ar stabilu tioētera savienotāju

MCC (4-[N-maleimidometil] cikloheksāna-1-karboksilātu). Ar nosaukumu “emtansīns” apzīmē MCC-DM1 kompleksu. Katra trastuzumaba molekula ir savienota ar aptuveni 3,5 DM1 molekulām.

DM1 un trastuzumaba konjugācija palielina citotoksiskā līdzekļa selektivitāti attiecībā pret audzēja šūnām, kurām raksturīga pārmērīga HER2 ekspresija, tādējādi palielinot DM1 iekļūvi tieši ļaundabīgo šūnu iekšienē. Saistoties pie HER2, notiek trastuzumaba emtansīna receptoru medītētā internalizācija un sekojoša noārdīšana ar lizosomām, kā rezultātā atbrīvojas DM1 saturoši katabolīti (galvenokārt lizīna MCC-DM1).

Trastuzumaba emtansīnam piemīt gan trastuzumaba, gan DM1 darbības mehānisms.

- Trastuzumaba emtansīns, līdzīgi kā trastuzumabs, saistās pie HER2 ekstracelulārā (ECD) IV domēna, kā arī pie Fcγ receptoriem un komplementa C1q. Turklāt trastuzumaba emtansīns, līdzīgi kā trastuzumabs, inhibē HER2 ECD izvietojanos, inhibē fosfatidilinozitola 3-kināzes (PI3-K) signālceļu un mediē no antivielām atkarīgo šūnu medītēto citotoksicitāti (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*- ADCC) cilvēka krūts vēža šūnās, kurās vērojama pārmērīga HER2 ekspresija.
- Trastuzumaba emtansīna citotoksiskā sastāvdaļa DM1 saistās pie tubulīna. Inhibējot tubulīna polimerizāciju, gan DM1, gan trastuzumaba emtansīns izraisa šūnas cikla apstāšanos G2/M fāzē, kas visbeidzot izraisa šūnu apoptotisku bojāeju. *In vitro* citotoksicitātes testu rezultāti liecina, ka DM1 ir 20–200 reizu iedarbīgāks par taksāniem un kapmirtes alkaloidiem.
- MCC savienotājs ir paredzēts sistēmiskas izplatīšanās ierobežošanai un palielina mērķtiecīgu DM1 nogādi, ko apliecina ļoti zemā plazmā konstatējamā nesaistītā DM1 koncentrācija.

Klīniskā efektivitāte

Agrīns krūts vēzis

BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) bija randomizēts, daudzcentru, nemaskēts pētījums, kurā piedalījās 1486 pacienti ar HER2-pozitīvu agrīnu krūts vēzi un reziduālu invazīvu audzēju (pacienti, kuriem nebija sasniegta patoloģiskā pilnīga atbildes reakcija (*pathological complete response*; pCR)) krūtī un/vai paduses limfmezglos pēc pirmsoperācijas sistēmiskās terapijas, kas ietvēra ķīmijterapiju un HER-2 mērķterapiju. Pacienti varēja būt saņēmuši vairāk nekā vienu HER2 mērķterapiju. Pacientiem vienlaicīgi ar pētījuma terapiju veica staru terapiju un/vai hormonālu terapiju saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Krūts audzēja paraugi bija nepieciešami, lai pierādītu HER2 pārmērīgu ekspresiju, kas definēta kā 3+ IHC vai ISH amplifikācijas attiecība $\geq 2,0$, nosakot centrālajā laboratorijā. Pacientus (attiecībā 1:1) randomizēja ārstēšanai ar trastuzumabu vai trastuzumaba emtansīnu. Randomizāciju

stratificēja atbilstoši klīniskajai stadijai pētījumā iekļaušanas brīdī (operējams vai neoperējams), hormonu receptoru statusam, pirmsoperācijas pret HER2 vērstaī terapijai (trastuzumabs, trastuzumabs un papildu pret HER2 vērsts(-i) līdzeklis(līdzekļi)) un limfmezglu patoloģiskā statusa, kas novērtēts pēc pirmsoperācijas terapijas.

Trastuzumaba emtansīnu ievadīja intravenozi 3,6 mg/kg 21 dienas cikla 1. dienā. Trastuzumabu ievadīja intravenozi 6 mg/kg 21 dienas cikla 1. dienā. Pacientus ar trastuzumaba emtansīnu vai trastuzumabu ārstēja pavisam 14 ciklus, izņemot gadījumus, kad radās slimības recidīvs, tika atsaukta piekrišana vai radās nepieņemama toksicitāte, atkarībā no tā, kas bija agrāk. Pacienti, kuriem pārtrauca trastuzumaba emtansīna lietošanu, varēja pabeigt plānoto pētījuma terapiju līdz 14 cikliem, lietojot pret HER2 vērsto trastuzumaba terapiju, ja nepieciešams atkarībā no toksicitātes apsvērumiem un pētnieka ieskatiem.

Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez invazīvas slimības (*Invasive Disease-Free Survival*; IDFS). IDFS bija definēta kā laiks no randomizācijas datuma līdz pirmajam invazīva krūts audzēja recidīvam tajā pašā krūtī, lokālam vai reģionālam invazīva krūts vēža recidīvam tajā pašā krūtī, attālam recidīvam, invazīvam krūts vēzim otrā krūtī vai nāvei jebkāda cēloņa dēļ. Papildu mērķa kritēriji bija IDFS, ietverot otru primāru vēzi, kas nav krūts vēzis, dzīvildze bez slimības (*disease-free survival*; DFS), kopējā dzīvildze (*overall survival*; OS) un intervāls bez attāla recidīva (*distant recurrence-free interval*; DRFI).

Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie audzēja rādītāji starp terapijas grupām bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija aptuveni 49 gadi (diapazons no 23 līdz 80 gadiem), 72,8% bija baltās rases pārstāvji, 8,7% bija aziāti un 2,7% bija melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi. Visas, izņemot 5 pacientus, bija sievietes, 3 vīrieši bija iekļauti trastuzumaba grupā, bet 2 – trastuzumaba emtansīna grupā. 22,5% pacientu bija iekļauti pētījumā Ziemeļamerikā, 54,2% - Eiropā un 23,3% - pārējā pasaulē. Audzēja prognostiskie faktori, to vidū hormonu receptoru statuss (pozitīvs: 72,3%, negatīvs: 27,7%), klīniskā stadija iekļaušanas brīdī pētījumā (neoperējams: 25,3%, operējams: 74,8%) un limfmezglu patoloģiskais statuss pēc pirmsoperācijas terapijas (metastāzes limfmezglos: 46,4%, metastāžu limfmezglos nav vai limfmezgli nav vērtēti: 53,6%) pētījuma grupās bija līdzīgi.

Lielākā daļa pacientu (76,9%) bija saņēmuši antraciklīnu saturošu neoadjuvantas ķīmijterapijas shēmu. 19,5% pacientu saņēma vēl vienu HER2 mērķterapijas līdzekli papildus trastuzumabam kā neoadjuvantas terapijas sastāvdaļu; 93,8% šo pacientu saņēma pertuzumabu. Visi pacienti bija saņēmuši taksānus kā daļu no neoadjuvantas terapijas.

Pacientiem, kuri saņēma trastuzumaba emtansīnu, salīdzinot ar trastuzumabu, novēroja klīniski nozīmīgu un statistiski ticamu IDFS uzlabošanos (HR = 0,50, 95% TI [0,39, 0,64], $p < 0,0001$). Aprēķinātie 3 gadu IDFS rādītāji bija 88,3% salīdzinājumā ar 77,0% attiecīgi trastuzumaba emtansīna un trastuzumaba grupās. Skatīt 6. tabulu un 1. attēlu.

6. tabula. Kopsavilkums par efektivitāti pētījumā BO27938 (KATHERINE)

	Trastuzumabs N = 743	Trastuzumaba emtansīns N = 743
Primārais mērķa kritērijs		
Dzīvildze bez invazīvas slimības (IDFS)		
Pacientu skaits (%), kuriem bijis notikums	165 (22,2%)	91 (12,2%)
HR [95% TI]	0,50 [0,39, 0,64]	
p vērtība (<i>Log-Rank</i> tests, nestratificēts)	<0,0001	
3 gadi bez notikuma rādītājs ² ,% [95% TI]	77,02 [73,78, 80,26]	88,27 [85,81, 90,72]
Sekundārie mērķa kritēriji¹		
Kopējā dzīvildze (OS)		
Pacientu skaits (%), kuriem bijis notikums	56 (7,5%)	42 (5,7%)
HR [95% TI]	0,70 [0,47, 1,05]	
p vērtība (<i>Log-Rank</i> tests, nestratificēts)	0,0848	
5 gadu dzīvildzes rādītājs ² ,% [95% TI]	86,8 [80,95, 92,63]	92,1 [89,44, 94,74]
IDFS, ietverot otru primāru vēzi, kas nav krūts vēzis³		
Pacientu skaits (%), kuriem bijis notikums	167 (22,5%)	95 (12,8%)
HR [95% TI]	0,51 [0,40, 0,66]	
p vērtība (<i>Log-Rank</i> tests, nestratificēts)	<0,0001	
3 gadi bez notikuma rādītājs ² ,% [95% TI]	76,9 [73,65, 80,14]	87,7 [85,18, 90,18]
Dzīvildze bez slimības (DFS)³		
Pacientu skaits (%), kuriem bijis notikums	167 (22,5%)	98 (13,2%)
HR [95% TI]	0,53 [0,41, 0,68]	
p vērtība (<i>Log-Rank</i> tests, nestratificēts)	<0,0001	
3 gadi bez notikuma rādītājs ² ,% [95% TI]	76,9 [73,65, 80,14]	87,41 [84,88, 89,93]
Intervāls bez attāla recidīva (DRFI)³		
Pacientu skaits (%), kuriem bijis notikums	121 (16,3%)	78 (10,5%)
HR [95% TI]	0,60 [0,45, 0,79]	
p vērtība (<i>Log-Rank</i> tests, nestratificēts)	0,0003	
3 gadi bez notikuma rādītājs ² ,% [95% TI]	83,0 [80,10, 85,92]	89,7 [87,37, 92,01]

Pirmās starpanalīzes (2018. gada 25. jūlijs) dati

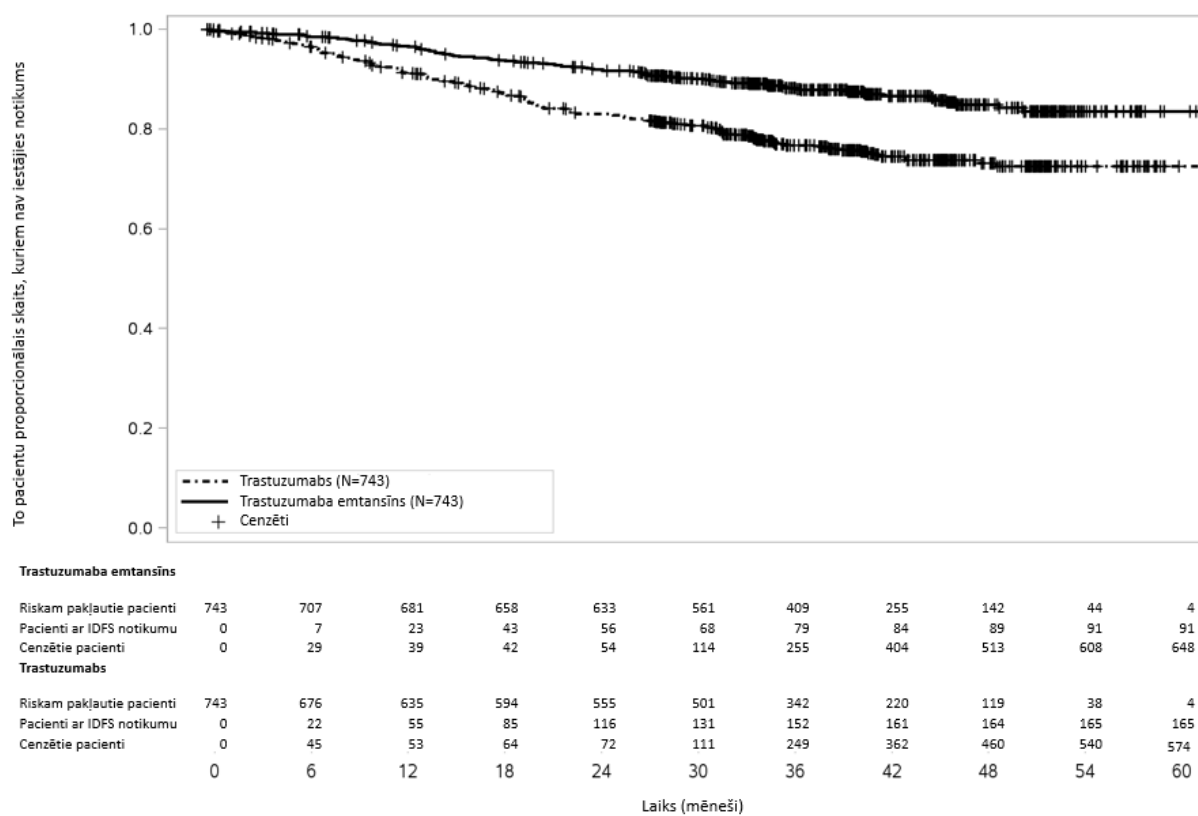
Saīsinājumu skaidrojums (6. tabula): HR: hazard ratios - riska attiecība; TI: ticamības intervāls,

1. Hierarhiskā testēšana izmantota IDFS un OS noteikšanai

2. 3 gadu rādītājs bez notikuma un 5 gadu dzīvildzes rādītājs noteikts, pamatojoties uz *Kaplan-Meier* aprēķiniem

3. Šie sekundārie mērķa kritēriji netika koriģēti atbilstoši kardinalitātei

1. attēls. **Kaplan-Meier** līkne, kas raksturo dzīvildzi bez slimības progresēšanas KATHERINE pētījumā



KATHERINE pētījumā konsekventu trastuzumaba emtansīna radītu terapeitisku ieguvumu attiecībā uz IDFS konstatēja visās iepriekš definētās vērtētajās apakšgrupās, kas apliecina kopējo rezultātu.

Metastātisks krūts vēzis

TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

Nejaušināts, daudzcentru, starptautisks, atklāts III fāzes klīniskais pētījums tika veikts pacientiem, kuriem bija HER2 pozitīvs, neoperējams, lokāli progresējošs krūts vēzis (LPKV) vai MKV un kuri iepriekš bija saņēmuši taksānu un trastuzumabu saturošu terapiju, ieskaitot pacientus, kuri iepriekš bija saņēmuši adjuvantu trastuzumaba un taksāna terapiju un kuriem slimība recidivēja adjuvantās terapijas laikā vai sešu mēnešu laikā pēc tās beigām. Par piemērotiem tika atzīti tikai pacienti, kuru funkcionālais stāvoklis pēc *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) skalas bija 0 vai 1. Pirms pacienta iekļaušanas pētījumā vajadzēja būt centrāli apstiprinātam krūts vēža paraugu HER2 pozitīvam statusam, ko definēja kā vērtību 3 + IHC analīzēs vai gēnu amplifikāciju ISH analīzēs. Sākotnējie pacientu un audzēju raksturlielumi ārstēšanas grupās bija labi līdzsvaroti. Pacienti, kuriem bija ārstētas metastāzes galvas smadzenēs, bija piemēroti iekļaušanai pētījumā, ja viņiem nebija vajadzīga terapija simptomu kontrolēšanai. Trastuzumaba emtansīna grupā nejaušināto pacientu vidējais vecums bija 53 gadi, vairums pacientu bija sievietes (99,8%), vairums bija baltās rases pārstāvji (72%), 57% pacientu bija estrogēnu receptoru un/vai progesterona receptoru pozitīvs slimības statuss. Pētījumā salīdzināja trastuzumaba emtansīna un lapatiniba kombinācijā ar kapecitabīnu drošumu un efektivitāti. Kopumā 991 pacients trastuzumaba emtansīna vai lapatiniba un kapecitabīna grupā tika nejaušināts šādi:

- trastuzumaba emtansīna grupa: 3,6 mg/kg trastuzumaba emtansīna intravenozi 30–90 minūtes 21 dienas cikla 1. dienā;
- kontroles grupa (lapatinibs kopā ar kapecitabīnu): 1250 mg lapatiniba perorāli vienreiz dienā 21 dienas cikla laikā un 1000 mg/m² kapecitabīna perorāli divreiz dienā 21 dienas cikla 1. līdz 14. dienā.

Pētījuma kombinētie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival* - PFS), ko vērtēja neatkarīga pārskata komisija (NPK), un kopējā dzīvildze (*overall survival* - OS) (skatīt 7. tabulu un 2. - 3. attēlu).

Klīniskajā pētījumā vērtēja arī laiku līdz simptomu progresēšanai, ko definēja kā novērtējuma samazināšanos par 5 punktiem skalā, kas atvasināta no krūts vēža terapijas-dzīves kvalitātes funkcionālā novērtējuma (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life*, FACT-B QoL) anketas pētījumu rezultātu indeksa krūts vēža (*Trials Outcome Index-Breast*, TOI-B) apakšskalas. TOI-B novērtējuma skalas izmaiņas par 5 punktiem uzskata par klīniski nozīmīgām. Kadcyļa grupā ziņotais laiks līdz simptomu progresēšanai bija 7,1 mēnesis, salīdzinot ar 4,6 mēnešiem kontroles grupā (riska attiecība (*Hazard Ratio*) 0,796 (0,667; 0,951); p vērtība 0,0121). Dati iegūti no atklāta pētījuma un firmu secinājumi nav piesaistīti.

7. tabula. Pētījuma TDM4370g/BO21977 (EMILIA) efektivitātes rādītāju kopsavilkums

	Lapatinibs + kapecitabīns n = 496	Trastuzumaba emtansīns n = 495
Primārie mērķa kritēriji		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (<i>progression-free survival</i> - PFS) NPK vērtējumā		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja gadījumu	304 (61,3%)	265 (53,5%)
PFS mediāna (mēneši)	6,4	9,6
Riska attiecība (stratificēta*) (HR)	0,650	
Riska attiecības 95% TI	(0,549; 0,771)	
p vērtība (<i>log rank</i> tests, stratificēts*)	< 0,0001	
Kopējā dzīvildze (<i>Overall Survival</i> - OS)**		
Mirušo pacientu skaits (%)	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Dzīvildzes mediāna (mēneši)	25,1	30,9
Riska attiecība (stratificēts*) (HR)	0,682	
Riska attiecības 95% TI	(0,548; 0,849)	
p vērtība (<i>log rank</i> tests, stratificēts*)	0,0006	
Svarīgākie sekundārie mērķa kritēriji		
PFS pētnieka vērtējumā		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja gadījumu	335 (67,5%)	287 (58,0%)
PFS mediāna (mēneši)	5,8	9,4
Riska attiecība (95% TI)	0,658 (0,560; 0,774)	
p vērtība (<i>log rank</i> tests, stratificēta*)	<0,0001	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (<i>Objective response rate</i> - ORR)		
Pacienti ar izmērāmu slimību	389	397
Pacientu skaits ar OR (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Starpība (95 % TI)	12,7% (6,0; 19,4)	
p vērtība (<i>Mantel-Haenszel</i> hi- kvadrāta tests*)	0,0002	

	Lapatinibs + kapecitabīns n = 496	Trastuzumaba emtansīns n = 495
Objektīvas atbildes reakcijas ilgums (mēneši)		
Pacientu skaits ar OR	120	173
Mediāna, 95 % TI	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

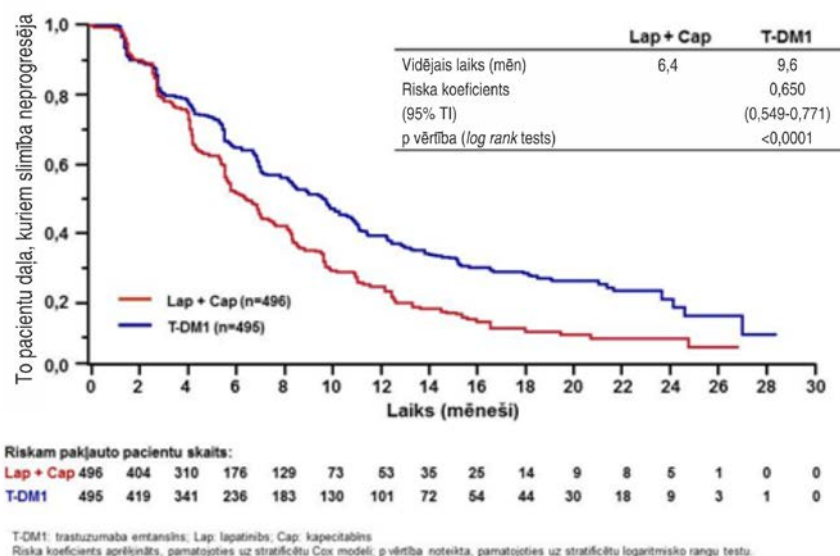
OS - *overall survival* - kopējā dzīvildze; PFS - *progression-free survival* dzīvildze bez slimības progresēšanas; ORR: *objective response rate* - objektīvas atbildes reakcijas rādītājs; OR - *objective response* objektīva atbildes reakcija; NPK: neatkarīga pārskata komiteja; HR - *hazard ratios* - riska attiecība; TI - ticamības intervāls.

* Stratifikācija pēc: pasaules reģiona (Amerikas Savienotās Valstis, Rietumeiropa, cits), iepriekš lietoto ķīmijterapijas shēmu skaita lokāli progresējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanai (0–1 vs. >1) un pēc viscerālas vs. neviscerālas slimības.

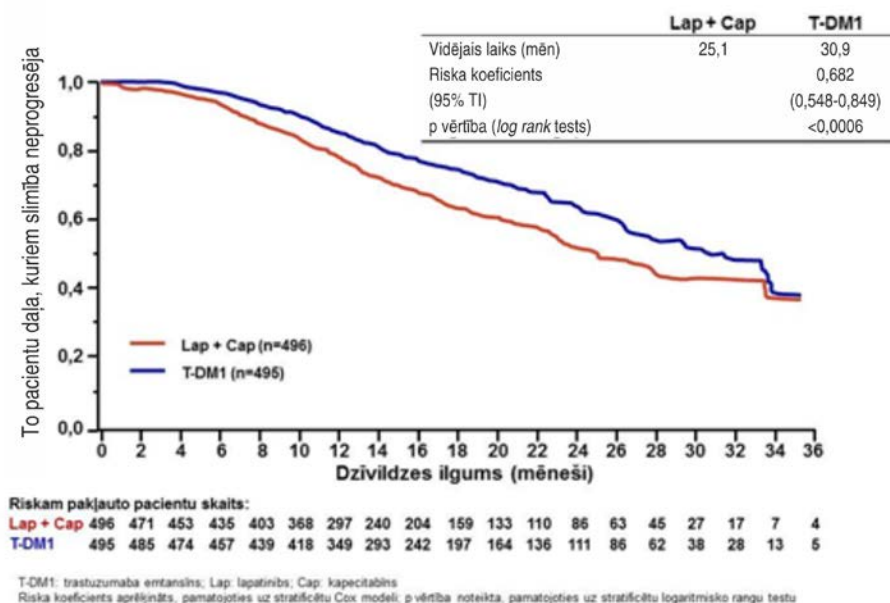
** OS starpposma analīze tika veikta, kad bija novērots 331 gadījums. Tā kā šajā analīzē bija sasniegta efektivitātes robeža, to uzskata par galīgo analīzi.

Guvums no ārstēšanas tika novērots pacientu apakšgrupā, kuriem bija recidīvs 6 mēnešu laikā no adjuvantās terapijas noslēguma un kuri nebija saņēmuši nekādu sistēmisku pretvēža terapiju metastātiskas slimības ārstēšanai (n=118); PFS un OS riska attiecība bija attiecīgi 0,51 (95% TI: 0,30; 0,85) un 0,61 (95% TI: 0,32, 1,16). PFS un OS mediāna trastuzumaba emtansīna grupā bija attiecīgi 10,8 mēneši un nesasniegta, savukārt lapatiniba un kapecitabīna grupā — attiecīgi 5,7 mēneši un 27,9 mēneši.

2. attēls. Kaplan-Meier līkne, kas raksturo dzīvildzi bez slimības progresēšanas NPK vērtējumā



3. attēls. Kaplan-Meier līkne, kas raksturo kopējo dzīvildzi



Pētījumā TDM4370g/BO21977 vairumā iepriekš noteikto un vērtēto apakšgrupu konstatēja līdzīgu guvumu no trastuzumaba emtansīna, kas norāda uz kopējo rezultātu nozīmīgumu. Pacientu apakšgrupā ar hormonu receptoru negatīvu slimības statusu (n=426) PFS un OS riska attiecība bija attiecīgi 0,56 (95% TI: 0,44; 0,72) un 0,75 (95% TI: 0,54; 1,03). Pacientu apakšgrupā ar hormonu receptoru pozitīvu slimības statusu (n=545) PFS un OS riska attiecība bija attiecīgi 0,72 (95% TI: 0,58; 0,91) un 0,62 (95% TI: 0,46; 0,85).

Pacientu apakšgrupā ar neizmērāmu slimības aktivitāti (n=205) PFS un OS riska attiecība, pamatojoties uz NPK vērtējumu, bija attiecīgi 0,91 (95% TI: 0,59; 1,42) un 0,96 (95% TI: 0,54; 1,68). Pacientu grupā ≥ 65 gadiem (n=138 abās ārstēšanas grupās) dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) un kopējās dzīvildzes (OS) riska attiecība (HR) bija attiecīgi 1,06 (95% TI: 0,68; 1,66) un 1,05 (95% TI: 0,58; 1,91). 65 līdz 74 gadus veciem pacientiem (n=113) PFS un OS riska attiecība, pamatojoties uz NPK vērtējumu, bija attiecīgi 0,88 (95% TI: 0,53; 1,45) un 0,74 (95% TI: 0,37; 1,47). 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem PFS un OS riska attiecība, pamatojoties uz NPK vērtējumu, bija attiecīgi 3,51 (95% TI: 1,22; 10,13) un 3,45 (95% TI: 0,94; 12,65). 75 gadus vecu un vecāku pacientu apakšgrupā netika pierādīts guvums attiecībā uz PFS vai OS, taču tā arī bija pārāk maza (n=25), lai izdarītu jebkādas galīgas secinājumus.

Novērošanas perioda kopējās dzīvildzes aprakstošā analizē risku attiecība bija 0,75 (95 % TI: 0,64; 0,88). Kopējās dzīvildzes mediāna bija 29,9 mēneši trastuzumaba emtansīna grupā salīdzinot ar 25,9 mēnešiem grupā, kurā lietoja lapatinību kopā ar kapecitabīnu. Novērošanas perioda kopējās dzīvildzes aprakstošās analīzes laikā pavisam 27,4 % pacientu no grupas, kurā lietoja lapatinību kopā ar kapecitabīnu, bija pārgājuši trastuzumaba emtansīna grupā. Analizējot jutību pacientiem krusteniskajā grupas maiņas laikā, riska attiecība bija 0,69 (95 % TI: 0,59; 0,82). Šīs novērošanas perioda kopējās dzīvildzes aprakstošās analīzes rezultāti atbilst pierādošās OS analīzes rezultātiem.

TDM4450g

Nejaušinātā, daudzcentru, atklātā II fāzes pētījumā tika vērtēta trastuzumaba emtansīna ietekme salīdzinājumā ar trastuzumaba kopā ar docetakselu ietekmi uz pacientiem ar HER2 pozitīvu MKV, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai. Pacienti bija nejaušināti, lai saņemtu 3,6 mg/kg trastuzumaba emtansīna intravenozi ik pēc 3 nedēļām (n = 67) vai trastuzumabu 8 mg/kg piesātinošā devā intravenozi, pēc tam lietojot 6 mg/kg intravenozi ik pēc 3 nedēļām un 75–100 mg/m² docetaksela intravenozi ik pēc 3 nedēļām (n = 70).

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS - *Progression Free Survival*) pētnieka vērtējumā. PFS mediāna bija 9,2 mēneši trastuzumaba un docetaksela grupā un 14,2 mēneši trastuzumaba emtansīna grupā (riska attiecība 0,59; $p = 0,035$), un novērošanas laika mediāna abās grupās bija aptuveni 14 mēneši. Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*Objective response rate* ORR) bija 58,0% trastuzumaba un docetaksela grupā un 64,2% trastuzumaba emtansīna grupā. Atbildes reakcijas ilguma mediāna ar trastuzumaba emtansīnu netika sasniegta, bet kontroles grupā tā bija 9,5 mēneši.

TDM4374g

Vienas grupas, atklātā II fāzes pētījumā tika vērtēta trastuzumaba emtansīna ietekme uz pacientiem ar neārstējamu HER2 pozitīvu LAKrV vai MKV. Visi pacienti iepriekš bija ārstēti ar terapiju, kas bija vērsta uz HER2 (trastuzumabs un lapatinibs), un ar ķīmijterapiju (antraciklīni, taksāni un kapecitabīns) neoadjuvantas, adjuvantas, lokāli progresējošas vai metastātiskas slimības terapijas veidā. Jebkurā terapijā saņemto pretvēža līdzekļu skaita mediāna pacientiem bija 8,5 (diapazonā no 5 līdz 19), bet metastātiskas slimības terapijā tā bija 7,0 (diapazonā no 3 līdz 17), ieskaitot visus krūts vēža ārstēšanai paredzētos līdzekļus.

Pacienti ($n = 110$) saņēma 3,6 mg/kg trastuzumaba emtansīna intravenozi ik pēc 3 nedēļām, līdz slimības progresēšanai vai nepieņemama toksicitātei.

Svarīgākie efektivitātes rādītāji bija ORR, ko noteica pēc neatkarīgas rentgenoloģisko rezultātu pārskatīšanas, un objektīvas atbildes reakcijas ilgums. ORR bija 32,7 % (95% TI: 24,1; 42,1), pacientu skaits (n) ar atbildes reakciju = 36, gan NPK, gan pētnieka vērtējumā. Atbildes reakcijas ilguma mediāna NPK vērtējumā netika sasniegta (95% TI, 4,6 mēneši līdz nenosakāmam laikam).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus trastuzumaba emtansīnam krūts vēža ārstēšanai visās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka trastuzumaba emtansīna kopējā iedarbība neatšķiras atkarībā no slimības statusa (adjuvanta terapija salīdzinājumā ar metastātiskas slimības ārstēšanu).

Uzsūkšanās

Trastuzumaba emtansīnu ievada intravenozi. Citi ievadīšanas veidi nav pētīti.

Izkliede

Pētījumā TDM4370g/BO21977 un pētījumā BO29738 pacientiem, kuri saņēma 3,6 mg/kg trastuzumaba emtansīna intravenozi ik pēc 3 nedēļām, trastuzumaba emtansīna vidējā maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) 1. ciklā bija attiecīgi $83,4 (\pm 16,5) \mu\text{g/ml}$ un $72,6 (\pm 24,3) \mu\text{g/ml}$. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi pēc intravenozas ievadīšanas, trastuzumaba emtansīna centrālais izklijes tilpums bija (3,13 l) un līdzinājās plazmas tilpumam.

Biotransformācija (trastuzumaba emtansīns un DM1)

Trastuzumaba emtansīnam paredzama dekonjugācija un katabolisms proteolīzes ceļā šūnā esošajās lizosomās.

In vitro metabolisma pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām liecina, ka trastuzumaba emtansīna mazmolekulāro sastāvdaļu DM1 metabolizē galvenokārt CYP3A4 un — mazākā mērā — CYP3A5. *In vitro* DM1 neinhibēja svarīgākos CYP450 enzīmus. Cilvēka plazmā tika konstatēta zema trastuzumaba emtansīna katabolītu MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 un DM1 koncentrācija. *In vitro* DM1 bija P-glikoproteīna (P-gp) substrāts.

Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) analīzi, pēc trastuzumaba emtansīna intravenozas ievadīšanas pacientiem ar HER2-pozitīvu metastātisku krūts vēzi trastuzumaba emtansīna klīrenss bija 0,68 l dienā, bet eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija aptuveni 4 dienas. Pēc atkārtotām intravenozām infūzijām ik pēc 3 nedēļām nebija vērojama trastuzumaba emtansīna uzkrāšanās.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, kā statistiski nozīmīgas trastuzumaba emtansīna FK rādītāju kovariantes tika noteiktas ķermeņa masa, albumīni, mērķa bojājumu garāko diametru summa pēc RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) kritērijiem, HER2 ekstracelulārais domēns (ECD), sākotnējā trastuzumaba koncentrācija un aspartātamīnotransferāzes (ASAT) koncentrācija. Tomēr šo kovarianšu ietekmes apmērs uz trastuzumaba emtansīna sistēmisko iedarbību liecina, ka šīm kovariantēm nav paredzama nekāda klīniski nozīmīga ietekme uz trastuzumaba emtansīna sistēmisko iedarbību. Bez tam izpētes analīze liecināja, ka kovarianšu (t.i., nieru funkcijas, rases un vecuma) ietekme uz kopējā trastuzumaba un DM1 farmakokinētiku bija ierobežota un nebija klīniski būtiska. Preklīniskajos pētījumos trastuzumaba emtansīna katabolīti, tostarp DM1, Lys-MCC-DM1 un MCC-DM1, galvenokārt tika izvadīti ar žulti, un tikai minimāli — ar urīnu.

Linearitāte/nelinearitāte

Ik pēc 3 nedēļām intravenozi ievadītam trastuzumaba emtansīnam bija lineāra FK devās no 2,4 līdz 4,8 mg/kg; pacientiem, kuri saņēma 1,2 mg/kg lielu vai mazāku devu, bija ātrāks klīrenss.

Gados vecāki pacienti

Populācijas FK analīze liecināja, ka vecums neietekmē trastuzumaba emtansīna FK. Būtiskas trastuzumaba emtansīna FK atšķirības pacientiem, kuru vecums bija <65 gadi (n = 577), pacientiem, kuru vecums bija 65–75 gadi (n = 78), un pacientiem, kuru vecums bija >75 gadi (n = 16), nekonstatēja.

Nieru darbības traucējumi

Formāls FK pētījums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikts. Populācijas FK analīze liecināja, ka kreatinīna klīrenss neietekmē trastuzumaba emtansīna FK. Trastuzumaba emtansīna farmakokinētika pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss (CLcr) no 60 līdz 89 ml/min, n = 254) vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr no 30 līdz 59 ml/min, n = 53) bija līdzīga kā pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem (CLcr ≥90 ml/min, n = 361). Dati par farmakokinētiku pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr 15 līdz 29 ml/min) ir ierobežoti (n = 1), tādēļ ieteikumus par devām nevar sniegt.

Aknu darbības traucējumi

Aknas ir primārais orgāns, kas veic DM1 un DM1 saturošu katabolītu elimināciju. Trastuzumaba emtansīna un DM1 saturošu katabolītu farmakokinētiku vērtēja pēc 3,6 mg/kg trastuzumaba emtansīna ievadīšanas pacientiem ar metastātisku HER2+ krūts vēzi un normālu aknu darbību (n=10), viegliem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh A; n=10) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh B; n=8).

- DM1 un DM1 saturošu katabolītu (Lys-MCC-DM1 un MCC-DM1) koncentrācija plazmā bija zema, un tā bija līdzīga pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai bez tiem.

- Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem trastuzumaba emtansīna sistēmiskā kopējā iedarbība (zemlīknes laukums - AUC) 1. ciklā bija attiecīgi par aptuveni 38 % un 67 % mazāka nekā pacientiem ar normālu aknu darbību. Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu disfunkciju trastuzumaba emtansīna kopējā iedarbība (AUC) 3. ciklā pēc atkārtotas dozēšanas iekļāvās diapazonā, kāds novērots pacientiem ar normālu aknu darbību.

Oficiāls farmakokinētikas pētījums nav veikts un populācijas FK dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C kategorija pēc Child-Pugh klasifikācijas) nav apkopot.

Citas īpašas pacientu grupas

Populācijas FK analīze liecināja, ka rase neietekmē trastuzumaba emtansīna FK. Tā kā lielākā daļa pacientu trastuzumaba emtansīna klīniskajos pētījumos bija sievietes, dzimuma ietekme uz trastuzumaba emtansīna FK formāli netika novērtēta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģija un/vai farmakoloģija dzīvniekiem

Trastuzumaba emtansīna ievadīšanu devā attiecīgi līdz 20 un 10 mg/kg žurkas un mērkaķi panesa labi, un abu sugu dzīvniekiem tas atbilst 2040 µg DM1/m², kas aptuveni ir līdzvērtīga trastuzumaba emtansīna klīniskajai devai pacientiem. GLP toksicitātes pētījumos, izņemot neatgriezenisku perifēro aksonu toksicitāti (novērota tikai mērkaķiem, lietojot devu ≥ 10 mg/kg) un reproduktīvo orgānu toksicitāti (novērota tikai žurkām, lietojot devu 60 mg/kg), abos dzīvnieku modeļos atklāta daļēji vai pilnīgi atgriezeniska no devas atkarīga toksicitāte. Toksiska ietekme bija galvenokārt uz aknām (paaugstināts aknu enzīmu līmenis), lietojot devas ≥ 20 mg/kg un ≥ 10 mg/kg, kaulu smadzenēm (samazināts trombocītu un leukocītu skaits)/hematoloģiskajiem rādītājiem, lietojot devas ≥ 20 mg/kg un ≥ 10 mg/kg, un limfātiskās sistēmas orgāniem, lietojot devas ≥ 20 mg/kg un ≥ 3 mg/kg, attiecīgi žurkām un mērkaķiem.

Mutagenitāte

DM1 uzrādīja aneigēnu vai klastogēnu iedarbību vienas devas žurku kaulu smadzeņu kodoliņu testā *in vivo*, kad sistēmiskā iedarbība bija līdzīga kā vidējai maksimālajai DM1 koncentrācijai cilvēkiem pēc trastuzumaba emtansīna lietošanas. DM1 nebija mutagēns baktēriju reverso mutāciju (Eimsa) testā *in vitro*.

Ietekme uz fertilitāti un teratogenitāti

Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem trastuzumaba emtansīna ietekmes vērtēšanai nav veikti. Tomēr, pamatojoties uz vispārējo ar dzīvniekiem veikto toksicitātes pētījumu rezultātiem, nevar izslēgt nevēlamu ietekmi uz fertilitāti.

Specializēti embriofetālās attīstības pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot trastuzumaba emtansīnu, nav veikti. Klīniskos apstākļos trastuzumabam ir konstatēta toksiska ietekme uz attīstību, taču preklīniskajā programmā tā netika prognozēta. Turklāt preklīniskajos pētījumos ir konstatēta maitansīnam piemītoša toksiska ietekme uz attīstību, kas liecina, ka trastuzumaba emtansīna sastāvā ietilpstošais citotoksiskais maitansinoīds DM1, kas inhibē mikrocaurulītes, būs tikpat teratogēns un, iespējams, embriotoksisks.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Dzintarskābe
Nātrija hidroksīds
Saharoze
Polisorbāts 20

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

Izšķīdināšanai vai atšķaidīšanai nedrīkst izmantot glikozes (5%) šķīdumu, jo tas izraisa proteīnu agregāciju.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi.

Pagatavots šķīdums

Ir pierādīts, ka izšķīdinot iegūts šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas, glabājot temperatūrā 2–8 °C. No mikrobioloģijas viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, flakonus ar izšķīdinot iegūto šķīdumu var uzglabāt līdz 24 stundām 2–8 °C temperatūrā, ja izšķīdināšana notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos, bet pēc tam tās jāiznīcina.

Atšķaidīts šķīdums

Pagatavots Kadcyļa šķīdums infūzijas maisos, kas atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām, 2–8 °C temperatūrā ir stabils 24 stundas, ja tas pagatavots kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja atšķaidīšanai izmantots 0,9% nātrija hlorīda šķīdums, uzglabājot var novērot daļiņas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kadcyļa 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Kadcyļa tiek piegādāts 15 ml (100 mg) 1. tipa stikla flakonos, kas noslēgti ar pelēku butilkaučuka aizbāzni, kurš pārklāts ar fluorsveķu laminātu un noplombēts ar alumīnija plombu, kurai ir balts noplēšamais vāciņš.

Iepakojumā 1 flakons.

Kadcyļa 160 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Kadcyļa tiek piegādāts 20 ml (160 mg) 1. tipa stikla flakonos, kas noslēgti ar pelēku butilkaučuka aizbāzni, kurš pārklāts ar fluorsveķu laminātu un noplombēts ar alumīnija plombu, kurai ir purpurkrāsas noplēšamais vāciņš.

Iepakojumā 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Jāizmanto aseptiski paņēmieni. Jāizmanto atbilstoša ķīmijterapijas zāļu pagatavošanas procedūra.

Pagatavots Kadcyļa šķīdums jāatšķaida polivinilhlorīda (PVH) vai lateksu un PVH nesaturošos poliolfīna infūziju maisos.

Ja koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai tiek atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām, infūzijai jāizmanto 0,20 vai 0,22 mikronu iekšējais poliētersulfona (PES) filtrs.

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, ir svarīgi pārbaudīt flakonu etiķetes, lai pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Kadcyļa (trastuzumaba emtansīns), nevis citas trastuzumabu saturošas zāles (piemēram, trastuzumabs vai trastuzumaba derukstekāns).

Norādījumi par izšķīdināšanu

- 100 mg trastuzumaba emtansīna flakons: ar sterilu šļirci lēni injicējiet 5 ml sterila ūdens injekcijām flakonā.
- 160 mg trastuzumaba emtansīna flakons: ar sterilu šļirci lēni injicējiet 8 ml sterila ūdens injekcijām flakonā.
- Lēni groziet flakonu, līdz saturs pilnībā izšķīdis. Nesakratīt!

Pagatavotais šķīdums pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu vai krāsas pārmaiņu. Pagatavotais šķīdums nedrīkst saturēt redzamas daļiņas, un tam jābūt dzidram vai viegli lāsmojošam. Pagatavotajam šķīdumam jābūt bez krāsas vai gaiši brūnam. Nelietot, ja pagatavotais šķīdums satur redzamas daļiņas, ir duļķains, vai mainījies krāsu.

Norādījumi par atšķaidīšanu

Pamatojoties uz devu 3,6 mg trastuzumaba emtansīna/kg ķermeņa masas, aprēķiniet nepieciešamo pagatavotā koncentrāta tilpumu (skatīt 4.2. apakšpunktu):

$$\text{Tilpums (ml)} = \frac{\text{Kopējā ievadāmā deva (ķermeņa masa (kg) x deva (mg/kg))}}{20 \text{ (mg/ml, pagatavotā šķīduma koncentrācija)}}$$

Atbilstošais šķīduma daudzums šķīduma jāpaņem no flakona un jāpievieno infūziju maisā, kas satur 250 ml 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām. Nedrīkst lietot glikozes (5%) šķīdumu (skatīt 6.2. apakšpunktu). 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu infūzijām var lietot bez poliētersulfona (PES) 0,20 vai 0,22 μm iekšējā filtra. Ja infūzijai izmanto 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām, nepieciešams 0,20 vai 0,22 mikronu iekšējais poliētersulfona (PES) filtrs. Kad infūzija sagatavota, tā jāievada nekavējoties. Uzglabāšanas laikā šķīdumu infūzijām nedrīkst sasaldēt vai sakratīt.

Likvidēšana

Pagatavotās zāles nesatur konservantus un ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Iznīciniet visu neizlietoto daļu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2013. gada 15. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 17. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Šveice

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Kadcyļa (trastuzumaba emtansīna) tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī, Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi dalībvalstī par Kadcyļa (trastuzumaba emtansīna) izglītojošo materiālu saturu un formātu, kā arī komunikācijas plānu.

Uzsākot Kadcyļa (trastuzumaba emtansīna) tirdzniecību, Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāpārlicinās, ka visiem veselības aprūpes speciālistiem, kas varētu izrakstīt, nozīmēt vai ievadīt Kadcyļa (trastuzumaba emtansīnu) un/vai Herceptin (trastuzumabu), ir nodrošināts izglītojošo materiālu komplekts veselības aprūpes speciālistam (VAS). Veselības aprūpes speciālistam paredzētajā izglītojošo materiālu komplektā jābūt:

- Kadcyļa (trastuzumaba emtansīna) zāļu aprakstam;
- informācijai veselības aprūpes speciālistam.

Informācijai veselības aprūpes speciālistam jāsaturs šāda galvenā informācija:

1. Kadcyļa (trastuzumaba emtansīns) atšķiras no citām trastuzumabu saturošām zālēm, piemēram, Herceptin (trastuzumabs) vai Enhertu (trastuzumaba derukstekāns), ar dažādām aktīvām vielām, ko nekad nedrīkst savstarpēji aizvietot.
2. Kadcyļa (trastuzumaba emtansīns) NAV Herceptin (trastuzumaba) patentbrīvais (ģenēriskais) zāļu veids, un šīm zālēm ir dažādas īpašības, indikācijas un devas.
3. Kadcyļa (trastuzumaba emtansīns) ir antivielas-zāļu konjugāts, kas satur humanizētu IgG1 monoklonālo antivielu trastuzumabu un DM1 - mikrocaurulīšu inhibitoru meitansinoīdu.
4. Kadcyļa (trastuzumaba emtansīnu) nedrīkst aizvietot vai lietot kombinācijā ar citām trastuzumabu saturošām zālēm, piemēram, Herceptin (trastuzumabu) vai Enhertu (trastuzumaba derukstekānu).
5. Kadcyļa (trastuzumaba emtansīnu) nedrīkst lietot vienlaicīgi ar ķīmijterapiju.
6. Kadcyļa (trastuzumaba emtansīna) deva nedrīkst pārsniegt 3,6 mg/kg ik pēc 3 nedēļām.
7. Ja Kadcyļa (trastuzumaba emtansīna) zāļu recepte tiek izrakstīta elektroniski, ir svarīgi pārlicināties, ka izrakstītās zāles ir trastuzumaba emtansīns, nevis citas trastuzumabu saturošas zālēs, piemēram, Herceptin (trastuzumabs) vai Enhertu (trastuzumaba derukstekāns).
8. Nozīmējot zāles, sagatavojot šķīdumu infūzijām, kā arī ievadot pacientiem Kadcyļa (trastuzumaba emtansīnu), jālieto gan piešķirtais nosaukums "Kadcyļa", gan pilnais nepatentētais nosaukums (trastuzumaba emtansīns - trastuzumab emtansīne). Jāpārbauda, vai izmantotais nepatentētais nosaukums ir trastuzumaba emtansīns (trastuzumab emtansīne).
9. Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, ir svarīgi pārbaudīt zāļu aprakstu, ārējo iepakojumu un flakonu etiķetes, lai pārlicinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Kadcyļa (trastuzumaba emtansīns), nevis citas trastuzumabu saturošas zālēs, piemēram, Herceptin (trastuzumabs) vai Enhertu (trastuzumaba derukstekāns).
10. Roche zāļu Kadcyļa (trastuzumaba emtansīna), Herceptin un Herceptin s.c. (trastuzumaba) galveno atšķirību apraksts, uzsverot indikāciju, devu, ievadīšanas un iepakojumu atšķirības.

Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai turpinātu pētīt trastuzumaba emtansīna efektivitāti adjuvantā terapijā pieaugušiem pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīno krūts vēzi, kuriem ir reziduāla invazīva slimība, krūts un limfmezglos, pēc neoadjuvantas taksānu un HER2 mērķterapijas, RAĪ jāiesniedz OS galīgā analīze no 3. fāzes, randomizētā, atklātā pētījumā KATHERINE (BO27938).	2026. gada 30. jūnijs

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kadcyla 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumab emtansīne

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 100 mg trastuzumaba emtansīna. Pēc izšķīdināšanas viens flakons ar 5 ml šķīduma satur 20 mg/ml trastuzumaba emtansīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Dzintarskābe, nātrijs hidroksīds, saharoze, polisorbāts 20.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons, kurā ir 100 mg

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

Jāievada ārsta, kuram ir pieredze citotoksisku līdzekļu lietošanā, uzraudzībā.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C)

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/885/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE UZ FLAKONA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kadcyla 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumab emtansine
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kadcyla 160 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumab emtansīne

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 160 mg trastuzumaba emtansīna. Pēc izšķīdināšanas viens flakons ar 8 ml šķīduma satur 20 mg/ml trastuzumaba emtansīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Dzintarskābe, nātrijs hidroksīds, saharoze, polisorbāts 20.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons, kurā ir 160 mg

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

Jāievada ārsta, kuram ir pieredze citotoksisku līdzekļu lietošanā, uzraudzībā.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C)

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/885/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE UZ FLAKONA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kadcyla 160 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumab emtansine
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

160 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Kadcyla 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Kadcyla 160 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai trastuzumab emtansine

Pirms zāļu lietošanas Jums uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Kadcyla un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kadcyla lietošanas Jums
3. Kā lietot Kadcyla
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kadcyla
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Kadcyla un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Kadcyla

Kadcyla satur aktīvo vielu trastuzumaba emtansīnu, ko veido divas savstarpēji savienotas sastāvdaļas:

- trastuzumabs — monoklonālā antivielā, kas piesaistās pie specifiska antigēna (mērķa olbaltumviela) ko sauc par cilvēka epidermas augšanas faktora 2. tipa receptoru (HER2). HER2 lielā daudzumā atrodams uz dažu audzēju šūnu virsmas, kur tas veicina to augšanu. Kad trastuzumabs saistās ar HER2, tas apstādina šādu šūnu augšanu un izraisa to bojāeju;
- DM1 — pretvēža viela, kas kļūst aktīva, kad Kadcyla iekļūst audzēju šūnā.

Kādam nolūkam lieto Kadcyla

Kadcyla lieto krūts vēža ārstēšanai pieaugušajiem, kad:

- uz vēža šūnu virsmas ir daudz HER2 proteīnu — to pārbaudīs Jūsu ārsts;
- jau ir saņemtas zāles trastuzumabs un zāles, ko sauc par taksāniem;
- vēzis ir izplatījies krūts līdzās esošajos apvidos vai citām ķermeņa daļām (metastāzes);
- vēzis nav izplatījies uz citām ķermeņa daļām un ārstēšana tiks veikta pēc operācijas (ārstēšanu pēc operācijas sauc par adjuvantu terapiju).

2. Kas Jums jāzina pirms Kadcyla lietošanas

Kadcyla Jums nedrīkst lietot šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret trastuzumaba emtansīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja iepriekš minētie apgalvojumi attiecas uz Jums, šīs zāles Jums nedrīkst ievadīt. Ja šaubāties, pirms Kadcyla lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Kadcyla lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums jebkad ir bijusi smaga ar infūziju saistīta reakcija uz trastuzumaba lietošanu kas raksturojas ar tādiem simptomiem kā pietvīkums, drebuļi, drudzis, elpas trūkums, elpošanas traucējumi, paātrināta sirdsdarbība vai asinsspiediena pazemināšanās;
- ja Jūs ārstē ar zālēm, kas sašķidrina asinis (piemēram, varfarīnu, heparīnu);

- ja Jums iepriekš ir bijuši aknu darbības traucējumi. Aknu darbības pārbaudei ārsts Jums veiks asins analīzes pirms ārstēšanas un regulāri ārstēšanas laikā.

Ja kāds no augstāk minētajiem apgalvojumiem attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms Kadcyļa lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sekoļiet līdzi blakusparādībām

Kadcyļa var izraisīt dažu jau esošu stāvokļu paasinājumu vai izraisīt blakusparādības. Vairāk informācijas par to, kādām blakusparādībām jāseko, skatīt 4. punktā.

Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Kadcyļa lietošanas laikā Jums rodas jebkura no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām.

- **Elpošanas traucējumi:** Kadcyļa var izraisīt būtiskus elpošanas traucējumus, piemēram, elpas trūkumu (miera stāvoklī vai jebkādu aktivitāšu laikā) un klepu. Šīs pazīmes var liecināt par plaušu iekaisumu, kas var būt nopietns un pat letāls. Ja radīsies plaušu slimība, ārsts var pārtraukt ārstēšanu ar šīm zālēm.
- **Aknu darbības traucējumi/bojājums:** Kadcyļa var izraisīt aknu šūnu iekaisumu vai bojājumu, kas var traucēt aknu darbību. Iekaisušas vai bojātas aknu šūnas var izdalīt asinsritē lielāku daudzumu noteiktu vielu (aknu enzīmu) nekā parasti, kā rezultātā rodas paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija asinīs. Vairumā gadījumu Jums neradīsies nekādi simptomi. Daži simptomi var būt ādas un acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte). Aknu funkciju izvērtēšanai pirms terapijas un regulāri tās laikā ārsts veiks Jums asins analīzes.

Cita reta patoloģija, kas var rasties aknās, ir stāvoklis, ko sauc par nodulāru reģeneratīvu hiperplāziju (NRH). Šī patoloģija izraisa aknu struktūras izmaiņas un tas var mainīt aknu darbību. Laika gaitā tas var izraisīt tāds simptomus kā vēdera uzpūšanos vai vēdera pietūkumu, jo uzkrājas šķidrums vai asiņo bojāti asinsvadi barības vadā vai taisnā zarnā.

- **Sirds funkcijas traucējumi:** Kadcyļa var vājināt sirds muskuli. Ja sirds muskulis ir vājš, pacientiem var rasties tādi simptomi kā elpas trūkums miera stāvoklī vai miega laikā, sāpes krūškurvī, kāju vai roku pietūkums un sajūtami strauji vai neregulāri sirdspuksti. Pirms ārstēšanas un regulāri tās laikā ārsts pārbaudīs Jūsu sirds darbības rādītājus. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāds no iepriekš minētajiem simptomiem.
- **Ar infūziju saistītas reakcijas vai alergiskas reakcijas:** Kadcyļa var izraisīt pietvīkumu, trīci, drudzi, apgrūtinātu elpošanu, zemu asinsspiedienu, paātrinātu sirds darbību, pēkšņu sejas vai mēles pietūkumu vai apgrūtinātu rīšanu infūzijas laikā vai pēc infūzijas pirmajā ārstēšanas dienā. Jūsu ārsts vai medmāsa pārbaudīs, vai Jums ir jebkādas no šīm blakusparādībām. Ja Jums radīsies reakcija, ārsts samazinās infūzijas ātrumu vai pārtrauks to, kā arī, iespējams, Jums ievadīs zāles pret šīm blakusparādībām. Pēc šo simptomu mazināšanās infūziju var turpināt.
- **Ar asiņošanu saistīti traucējumi:** Kadcyļa var samazināt trombocītu skaitu asinīs. Trombocīti palīdz asinīm sarecēt, tādēļ Jums var būt neparedzēta zilumu veidošanās vai asiņošana (piemēram, deguna asiņošana, smaganu asiņošana). Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asinis, vai nav samazinājies trombocītu skaits. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas neparedzēti zilumi vai asiņošana.
- **Neiroloģiski traucējumi:** Kadcyļa var bojāt nervu darbību. Jums var būt ķņudināšana, sāpes, nejutīgums, nieze, lienoša sajūta, tirpas un durstoša sajūta plaukstās un pēdās. Jūsu ārsts kontrolēs, vai Jums nerodas neiroloģiskiem traucējumiem raksturīgas pazīmes un simptomi.

- **Reakcija injekcijas vietā:** ja Jums infūzijas laikā infūzijas ievadīšanas vietā ir dedzinoša sajūta, sāpes vai sūrstēšana, tas var norādīt, ka Kadcyļa izplūst ārpus asinsvada. Nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam vai medmāsai. Ja Kadcyļa ir izplūdušas ārpus asinsvada, dažu dienu vai nedēļu laikā pēc infūzijas var rasties pastiprinātas sāpes, krāsas izmaiņas, pūslīšu veidošanās un ādas lobīšanās (ādas nekroze).

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medicīnas māsai, ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām.

Bērni un pusaudži

Kadcyļa nav ieteicams lietot līdz 18 gadu vecumam. Tas tā ir tādēļ, ka nav informācijas, cik labi tas darbojas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Kadcyļa

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi ir informēt ārstu vai farmaceitu, ja lietojat:

- jebkuras zāles asins sašķidrināšanai, piemēram, varfarīnu, vai asins recekļu veidošanas spējas mazināšanai, piemēram, aspirīnu;
- zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai, piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu vai vorikonazolu;
- noteiktus antibiotiskos līdzekļus infekcijas ārstēšanai, piemēram, klaritromicīnu vai telitromicīnu;
- zāles HIV infekcijas ārstēšanai, ko sauc par atazanavīru, indinavīru, nefinavīru, ritonavīru vai sahinavīru;
- zāles depresijas ārstēšanai, ko sauc par nefazodonu.

Ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms Kadcyļa lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Kadcyļa nav ieteicams, ja esat grūtniece, jo šīs zāles var kaitēt nedzimušam bērnam.

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Kadcyļa lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Izmantojiet efektīvu kontracepciju, lai izvairītos no grūtniecības laikā, kamēr Jūs ārstē ar Kadcyļa. Konsultējieties ar ārstu par Jums vispiemērotāko kontracepcijas līdzekli.
- Lietojiet šo kontracepciju vēl vismaz 7 mēnešus pēc pēdējās Kadcyļa devas lietošanas. Konsultējieties ar ārstu pirms pārtrauciet lietot kontracepciju.
- Efektīva kontracepcija jāizmanto arī pacientiem vīriešiem vai viņu partnerēm sievietēm.
- Ja Kadcyļa terapijas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet par to ārstu.

Barošana ar krūti

Kadcyļa terapijas laikā Jūs nedrīkstiet barot bērnu ar krūti. Jūs nedrīkstiet barot bērnu ar krūti arī vēl 7 mēnešus pēc pēdējās Kadcyļa infūzijas. Nav zināms, vai Kadcyļa sastāvdaļas izdalās mātes pienā. Konsultējieties par to ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Kadcyļa nav paredzama ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai rīkoties ar instrumentiem vai mehānismiem. Ja Jums ir pietvīkums, trīce, drudzis, apgrūtināta elpošana, zems asinsspiediens vai paātrināta sirdsdarbība (ar infūziju saistīta reakcija), neskaidra redze, nogurums, galvassāpes vai reibonis, nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu un nerīkojieties ar instrumentiem vai mehānismiem, iekams šīs reakcijas nav beigušās.

Svarīga informācija par kādu no Kadcyļa sastāvdaļām

Zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lieto Kadcyļa

Kadcyļa Jums ievadīs ārsts vai medmāsa slimnīcā vai klīnikā.

- To ievada pilienu veidā vēnā (intravenoza infūzija).
- Jums ievadīs vienu infūziju ik pēc 3 nedēļām.

Cik daudz zāļu Jums ievadīs

- Jums ievadīs 3,6 mg Kadcyļa uz katru Jūsu ķermeņa masas kilogramu. Ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo devu.
- Pirmo infūziju Jums ievadīs 90 minūtēs. Infūzijas laikā un vēl vismaz 90 minūtes pēc pirmās devas ārsts vai medmāsa Jūs novēros, gadījumam, ja Jums būtu jebkādas blakusparādības.
- Ja pirmās infūzijas panesamība būs laba, nākamajā vizītē infūziju var ievadīt 30 minūtēs. Infūzijas laikā un vēl vismaz 30 minūtes pēc zāļu devas saņemšanas ārsts vai medmāsa Jūs novēros, gadījumam, ja Jums būtu jebkādas blakusparādības.
- Kopējais Jums ievadīto infūziju skaits būs atkarīgs no tā, kāda būs Jūsu atbildes reakcija uz ārstēšanu un kuras slimības dēļ tiek veikta ārstēšana.
- Ja Jums rodas blakusparādības, Jūsu ārsts var izlemt turpināt ārstēšanu, taču samazināt devu, atlikt nākamās devas ievadīšanu vai pārtraukt ārstēšanu.

Ja tiek izlaista ārstēšana ar Kadcyļa

Ja esat aizmirsis vai izlaidis apmeklējumu, lai saņemtu Kadcyļa, apmeklējiet slimnīcu, tiklīdz tas iespējams. Negaidiet līdz nākamajai plānotajai vizītei.

Ja Jūs pārtraucat Kadcyļa terapiju

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja pamanāt kādu no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties ziņojiet par to ārstam vai medmāsai.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Kadcyļa var izraisīt aknu iekaisumu vai šūnu bojājumu, un tā dēļ asins izmeklējumos var paaugstināties aknu enzīmu līmenis. Taču vairumā gadījumu Kadcyļa lietošanas laikā aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās ir viegla un pārejoša, neizraisa nekādus simptomus un neietekmē aknu darbību.
- Negaidīta zilumu rašanās un asiņošana (piemēram, deguna asiņošana).
- Plaukstu un pēdu tirpšana, sāpes, nejutība, nieze, lieņoša sajūta, durstīšana. Šie simptomi var liecināt par nerva bojājumu.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Pietvīkums, drebuļi, drudzis, apgrūtināta elpošana, pazemināts asinsspiediens vai paātrināta sirdsdarbība infūzijas laikā vai līdz 24 stundu laikā pēc infūzijas beigām – tās ir tā saucamās ar infūziju saistītas reakcijas.
- Var rasties sirds funkcijas traucējumi. Vairums pacientu nebūs ar sirdsdarbības traucējumiem saistīti simptomi. Ja rodas simptomi, tad tie var būt klepus, elpas trūkums miera stāvoklī vai horizontālā pozīcijā, sāpes krūškurvī un pietūkušas potītes vai rokas, ātras vai neregulāras sirdsdarbības sajūta.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- Plaušu audu iekaisums var izraisīt elpošanas traucējumus, piemēram, elpas trūkums (miera stāvoklī vai jebkādas fiziskas aktivitātes laikā), klepus vai klepus lēkmes ar sausu klepu – tās ir plaušu audu iekaisuma pazīmes.
- Ādas un acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte) – tā var būt smaga aknu bojājuma pazīme.
- Var rasties alergiskas reakcijas, un vairums pacientu būs tādi vidēji smagi simptomi kā nieze un spiediena sajūta krūtīs. Smagākos gadījumos var rasties sejas vai mēles pietūkums, apgrūtināta rīšana vai elpošana.

Biežums nav zināms:

- Ja Kadcyļa infūzijas šķīdums izplūst zonā ap infūzijas vietu, infūzijas vietā var rasties sāpes, krāsas izmaiņas, pūslīši un ādas lobīšanās (ādas nekroze). Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai medmāsu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām.

Citas blakusparādības var būt šādas.**Ļoti bieži:**

- samazināts eritrocītu skaits (konstatē, veicot asins analīzes);
- vemšana;
- caureja;
- sausuma sajūta mutē;
- urīnceļu infekcija;
- aizcietējumi;
- sāpes vēderā;
- klepus;
- elpas trūkums;
- iekaisums mutes dobumā;
- miega traucējumi;
- muskuļu vai locītavu sāpes;
- drudzis;
- galvassāpes;
- noguruma sajūta;
- vājums.

Bieži:

- drebuļi vai gripai līdzīgi simptomi;
- pazemināts kālija līmenis asinīs (konstatē, veicot asins analīzes);
- izsitumi;
- samazināts leikocītu skaits (konstatē, veicot asins analīzes);
- sausas acis, acu asarošana vai neskaidra redze;
- acu apsārtums vai infekcija;
- gremošanas traucējumi;
- potīšu un/vai roku pietūkums;
- smaganu asiņošana;
- asinsspiediena paaugstināšanās;
- reibonis;
- garšas sajūtas traucējumi;
- nieze;
- atmiņas traucējumi;
- matu izkrišana;
- ādas reakcija uz plaukstām un pēdām (plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms);

- nagu bojājumi.

Retāk:

- citas novirzes, ko var izraisīt Kadcyļa, ir stāvoklis, ko pazīst ar nosaukumu "nodulāra reģeneratīva aknu hiperplāzija". Šī patoloģija izraisa aknu struktūras izmaiņas. Pacientiem aknās rodas daudzi mezgliņi, kas izraisa aknu darbības izmaiņas. Laika gaitā tas var izraisīt tādus simptomus kā vēdera uzpūšanās vai pietūkuma sajūta, ko izraisa šķidruma uzkrāšanās vai asiņošana no bojātiem asinsvadiem barības vadā vai taisnajā zarnā.
- ja infūzijas vietā rodas Kadcyļa šķīduma infūzijām noplūde, Jums var rasties ādas jutīgums vai apsārtums, vai pietūkums infūzijas ievadīšanas vietā.

Ja pēc Kadcyļa lietošanas pārtraukšanas Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu un pastāstiet viņiem, ka esat ārstēts ar Kadcyļa.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kadcyļa

Kadcyļa uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā.

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes un flakona pēc "Derīgs līdz" un "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C). Zāles nedrīkst sasaldēt.
- Pagatavots Kadcyļa šķīdums infūzijām ir stabils līdz 24 stundām 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, bet pēc norādītā laika tas jāiznīcina.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kadcyļa satur

- Aktīvā viela ir trastuzumaba emtansīns.
- Kadcyļa 100 mg: viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 100 mg trastuzumaba emtansīna. Pēc izšķīdināšanas viens flakons ar 5 ml šķīduma satur 20 mg/ml trastuzumaba emtansīna.
- Kadcyļa 160 mg: viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 160 mg trastuzumaba emtansīna. Pēc izšķīdināšanas viens flakons ar 8 ml šķīduma satur 20 mg/ml trastuzumaba emtansīna.
- Citas sastāvdaļas ir dzintarskābe, nātrijs hidroksīds (skatīt 2. punktu Svarīga informācija par Kadcyļa sastāvdaļām), saharoze un polisorbāts 20.

Kadcyļa ārējais izskats un iepakojums

- Kadcyļa ir balts vai pelēkbalts liofilizēts pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, kas tiek piegādāts stikla flakonos.
- Kadcyļa ir pieejams iepakojumos pa 1 flakonam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel.: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, ir svarīgi pārbaudīt flakonu etiķetes, lai pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Kadcyļa (trastuzumaba emtansīns), nevis citas trastuzumabu saturošas zāles (piemēram, trastuzumabs vai trastuzumaba derukstekāns).

Kadcyļa jāizšķīdina un jāatšķaida veselības aprūpes speciālistam un jāievada intravenozas infūzijas veidā. To nedrīkst ievadīt intravenozas spiediena vai bolus injekcijas veidā.

Vienmēr uzglabājiet šīs zāles slēgtā oriģināliepakojumā ledusskapī 2°C – 8°C temperatūrā. Kadcyļa flakons, kurā esošais pulveris izšķīdināts ūdenī injekcijām (nav pievienots iepakojumam), pēc šķīdināšanas ir stabils 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā, un to nedrīkst sasaldēt.

Jāievēro atbilstošas aseptikas metodes. Jāievēro darbam ar ķīmijterapijas zālēm atbilstošas procedūras.

Pagatavots Kadcyļa šķīdums jāatšķaida polivinilhlorīda (PVH) vai lateksu un PVH nesaturošos poliolfēna infūziju maisos.

Ja koncentrāts infūzijas šķīduma pagatavošanai tiek atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām, infūzijai jāizmanto 0,20 vai 0,22 mikronu sistēmas poliētersulfona (PES) filtrs.

Norādījumi par pulvera šķīdināšanu

- **Kadcyļa 100 mg:** ar sterilu šļirci lēni ievadiet 5 ml sterila ūdens injekcijām 100 mg trastuzumaba emtansīna flakonā.
- **Kadcyļa 160 mg:** ar sterilu šļirci lēni ievadiet 8 ml sterila ūdens injekcijām 160 mg trastuzumaba emtansīna flakonā.
- Maigi pagroziet flakonu, līdz pulveris pilnīgi izšķīdis. Flakonu nedrīkst sakratīt.

Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai pagatavotajā šķīdumā nav daļiņu vai krāsas maiņas. Pagatavotajā šķīdumā nedrīkst būt redzamu daļiņu, tam ir jābūt dzidram vai nedaudz opalescējošam. Pagatavotajam šķīdumam ir jābūt bezkrāsainam līdz gaiši brūnam. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja tas ir duļķains vai tā krāsa ir mainījusies.

Iznīciniet visu neizlietoto daļu. Pagatavotas zāles nesatur konservantus un ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par atšķaidīšanu

Pamatojoties uz devu 3,6 mg trastuzumaba emtansīna/kg ķermeņa masas, aprēķiniet nepieciešamo pagatavotā koncentrāta tilpumu:

$$\text{Tilpums (ml)} = \frac{\text{Kopējā ievadāmā deva}}{20 \text{ (mg/ml, pagatavotā šķīduma koncentrācija)}} = \frac{\text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{deva (mg/kg)}}{20}$$

Atbilstošais šķīduma daudzums jāpaņem no flakona un jāpievieno infūziju maisā, kurā ir 250 ml 4,5 mg/ml (0,45%) vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijai. Šķīduma pagatavošanai nedrīkst izmantot glikozes (5%) šķīdumu. 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīdumu var lietot arī bez poliētersulfona (PES) 0,20 vai 0,22 µm sistēmas filtra. Ja izmanto 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijai, nepieciešams 0,20 vai 0,22 mikronu sistēmas poliēstersulfona (PES) filtrs. Pēc infūziju šķīduma pagatavošanas tas nekavējoties jāievada. Uzglabāšanas laikā infūzijas šķīdumu nedrīkst sasaldēt vai sakratīt. Ja šķīdums pagatavots aseptiski, to var uzglabāt līdz 24 stundām ilgi 2°C - 8°C temperatūrā.