|  |
| --- |
| See dokument on ravimi Kadcyla heakskiidetud ravimiteave, milles kuvatakse märgituna pärast eelmist menetlust tehtud muudatused, mis mõjutavad ravimiteavet (EMEA/H/C/002389/N/0067).Lisateave on Euroopa Ravimiameti veebilehel: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla |

**I LISA**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kadcyla 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Kadcyla 160 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Kadcyla 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Kadcyla 160 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 100 mg viaal sisaldab 1,38 mg naatriumi ja 1,1 mg polüsorbaat 20.

Üks 160 mg viaal sisaldab 2,24 mg naatriumi ja 1,7 mg polüsorbaat 20.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Trastuzumabemtansiin on antikeha ja ravimi konjugaat, mis koosneb trastuzumabist (inimesele omaseks muudetudIgG1 monoklonaalset antikeha, mis on toodetud imetaja(hiina hamstri munasari) rakususpensiooni kultuuri abil) ja stabiilse tioeeter‑linkeri MCC (4‑[N‑maleimidometüül]tsükloheksaan‑1‑karboksülaat) kaudu kovalentselt seotud mikrotuubulite inhibiitorist DM1‑st.

**3. RAVIMVORM**

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge või valkjas lüofiliseeritud pulber.

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Kadcyla monoteraapiana on näidustatud HER2‑positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähi adjuvantraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on invasiivne jääkkasvaja rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes, pärast taksaanipõhist neoadjuvant- ja HER2-sihtmärkravi.

Metastaatiline rinnanäärmevähk

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

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

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Kadcyla’t tohib välja kirjutada arst ja seda tohib manustada intravenoosse infusioonina tervishoiutöötaja järelevalve all, kellel on vähipatsientide ravimise kogemus (st valmisolek ravida allergilisi/anafülaktilisi infusioonireaktsioone tingimustes, kus on kohe kasutamiseks käepärast kõik vajalikud elustamisvahendid (vt lõik 4.4)).

Trastuzumabemtansiiniga ravi saavatel patsientidel peab olema HER2‑positiivne kasvaja, mida määratletakse immunohistokeemilisel (IHC) skooril kui 3+ või *in situ* hübridisatsiooni (ISH) või fluorestsents *in situ* hübridisatsiooni (FISH) meetodil on suhe ≥ 2,0, hinnatuna CE‑märgistusega *in vitro* diagnostikameditsiiniseadme (IVD) abil. Kui CE‑märgistusega IVD ei ole kättesaadav, tuleb HER2‑staatust hinnata alternatiivse valideeritud testi abil.

Ravimpreparaadi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketilt, et valmistatav ja manustatav ravimpreparaat on Kadcyla (trastuzumabemtansiin), mitte mõni teine trastuzumabi sisaldav preparaat (nt trastuzumab või trastuzumabderukstekaan).

Annustamine

Trastuzumabemtansiini soovitatav annus on 3,6 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna veeniinfusiooni teel iga 3 nädala järel (21‑päevane tsükkel).

Algannus tuleb manustada 90 minutit kestva veeniinfusiooni teel. Patsiente tuleb jälgida infusiooni ajal ja vähemalt 90 minuti jooksul pärast esimest infusiooni palaviku, külmavärinate või muude infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes. Infusiooni kohta tuleb manustamise ajal hoolikalt jälgida võimaliku nahaaluse infiltraadi tekke suhtes. Turuletulekujärgselt on täheldatud ekstravasatsioonile järgnenud hilise epidermaalse kahjustuse või nekroosi juhtusid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

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

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

Ravi kestus

*Varajases staadiumis rinnanäärmevähk (Early Breast Cancer, EBC)*

Patsiendid peavad saama ravi kokku 14 tsüklit, välja arvatud juhul, kui tekib haiguse retsidiiv või ravimatu toksilisus.

*Metastaatiline rinnanäärmevähk (Metastatic Breast Cancer, MBC)*

Patsiente tuleb ravida kuni haiguse progresseerumise või ravimatu toksilisuse tekkimiseni.

Annuse muutmine

Sümptomaatiliste kõrvaltoimete korral võib olla vaja ravi trastuzumabemtansiiniga ajutiselt katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada vastavalt tekstis ning tabelites 1 ja 2 toodud juhistele.

Pärast annuse vähendamist ei tohi trastuzumabemtansiini annust uuesti suurendada.

**Tabel 1 Annuse vähendamise skeem**

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

**Tabel 2 Annuse muutmise juhised**

| **Annuse muutmised EBC‑ga patsientidel** |
| --- |
| **Kõrvaltoime** | **Raskusaste** | **Ravi muutmine** |
| Trombotsütopeenia | 2.‑3. raskusaste ettenähtud ravipäeval(25 000...< 75 000/mm3) | Mitte manustada trastuzumabemtansiini, kuni trombotsüütide arvu langus on taandunud raskusastmeni ≤ 1 (≥ 75 000/mm3), seejärel jätkata ravi sama annusega. Kui patsient vajab trombotsütopeenia tõttu 2 ravipausi, kaaluda annuse vähendamist ühe taseme võrra. |
| 4. raskusaste mis tahes ajal< 25 000/mm3 | Mitte manustada trastuzumabemtansiini, kuni trombotsüütide arvu langus on taandunud raskusastmeni ≤ 1 (≥ 75 000/mm3), seejärel vähendada annust ühe taseme võrra. |
| Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine | 2.‑3. raskusaste(> 3,0...≤ 20 × ULN ettenähtud ravipäeval) | Mitte manustada trastuzumabemtansiini, kuni ALAT tõus taandub raskusastmeni ≤ 1, seejärel vähendada annust ühe taseme võrra |
| 4. raskusaste(> 20 × ULN mis tahes ajal) | Lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga |
| Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine | 2. raskusaste (> 3,0...≤ 5 × ULN ettenähtud ravipäeval)  | Mitte manustada trastuzumabemtansiini, kuni ASAT tõus taandub raskusastmeni ≤ 1, seejärel jätkata ravi sama annusega |
| 3. raskusaste (> 5...≤ 20 × ULN ettenähtud ravipäeval)  | Mitte manustada trastuzumabemtansiini, kuni ASAT tõus taandub raskusastmeni ≤ 1, seejärel vähendada annust ühe taseme võrra |
| 4. raskusaste (> 20 × ULN mis tahes ajal)  | Lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga |
| Hüperbilirubineemia | Üldbilirubiin (TBILI)> 1,0...≤ 2,0 × ULN ettenähtud ravipäeval | Mitte manustada trastuzumabemtansiini, kuni üldbilirubiini tase on langenud ≤ 1,0 × ULN, seejärel vähendada annust ühe taseme võrra |
| Üldbilirubiin> 2 × ULN mis tahes ajal | Lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga |
| Ravimindutseeritud maksakahjustus (DILI) | Seerumi transaminaasid > 3 × ULN ja samaaegselt üldbilirubiin > 2 × ULN | Lõpetada alaliselt ravi trastuzumabemtansiiniga, kui puuduvad muud tõenäolised maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiinisisalduse suurenemise põhjused, nt maksametastaasid või samaaegselt kasutatavad ravimid |
| Nodulaarne regeneratiivne hüperplaasia (NRH) | Kõik raskusastmed | Lõpetada alaliselt ravi trastuzumabemtansiiniga |
| Perifeerne neuropaatia | 3.‑4. raskusaste | Mitte manustada trastuzumabemtansiini, kuni on taandunud raskusastmeni ≤ 2 |
| Vasaku vatsakese düsfunktsioon  | LVEF < 45% | Mitte manustada trastuzumabemtansiini.Korrata LVEF mõõtmist 3 nädala jooksul. Kui leiab kinnitust LVEF < 45%, lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga. |
| LVEF 45%...< 50% ja langus on ≥ 10% punkti algväärtusest\* | Mitte manustada trastuzumabemtansiini.Korrata LVEF mõõtmist 3 nädala jooksul. Kui LVEF püsib < 50% ja ei ole taandunud 10% punkti piiridesse algväärtusest, lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga. |
| LVEF 45%...< 50% ja langus on < 10% punkti algväärtusest\* | Jätkata ravi trastuzumabemtansiiniga. Korrata LVEF mõõtmist 3 nädala jooksul.  |
| LVEF ≥ 50% | Jätkata ravi trastuzumabemtansiiniga |
| Südamepuudulikkus | Sümptomaatiline CHF,3.‑4. raskusastme LVSD või 3.‑4. raskusastme südamepuudulikkus või2. raskusastme südamepuudulikkus, millega kaasneb LVEF < 45%  | Lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga |
| Pulmonaalne toksilisus | Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD) või pneumoniit | Lõpetada alaliselt ravi trastuzumabemtansiiniga |
| Kiiritusraviga seotud pneumoniit | 2. raskusaste | Lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga, kui pneumoniit ei parane standardraviga |
| 3.‑4. raskusaste | Lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga |
| **Annuse muutmine MBC‑ga patsientidel** |
| **Kõrvaltoime** | **Raskusaste** | **Ravi muutmine** |
| Trombotsütopeenia | 3. raskusaste(25 000...< 50 000/mm3) | Mitte manustada trastuzumabemtansiini, kuni trombotsüütide arvu langus on taandunud raskusastmeni ≤ 1 (≥ 75 000/mm3), seejärel jätkata ravi sama annusega |
| 4. raskusaste(< 25 000/mm3) | Mitte manustada trastuzumabemtansiini, kuni trombotsüütide arvu langus on taandunud raskusastmeni ≤ 1 (≥ 75 000/mm3), seejärel vähendada annust ühe taseme võrra |
| Transaminaaside (ASAT/ALAT) aktiivsuse suurenemine | 2. raskusaste(> 2,5...≤ 5 × ULN) | Ravida sama annusega |
| 3. raskusaste(> 5...≤ 20 × ULN) | Mitte manustada trastuzumabemtansiini, kuni ALAT/ASAT tõus taandub raskusastmeni ≤ 2, seejärel vähendada annust ühe taseme võrra |
| 4. raskusaste(> 20 × ULN) | Lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga |
| Hüperbilirubineemia | 2. raskusaste(> 1,5...≤ 3 × ULN) | Mitte manustada trastuzumabemtansiini, kuni üldbilirubiini tõus taandub raskusastmeni ≤ 1, seejärel jätkata ravi sama annusega |
| 3. raskusaste(> 3...≤ 10 × ULN) | Mitte manustada trastuzumabemtansiini, kuni üldbilirubiini tõus taandub raskusastmeni ≤ 1, seejärel vähendada annust ühe taseme võrra |
| 4. raskusaste(> 10 × ULN) | Lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga |
| Ravimindutseeritud maksakahjustus (DILI) | Seerumi transaminaasid > 3 × ULN ja samaaegselt üldbilirubiin > 2 × ULN | Lõpetada alaliselt ravi trastuzumabemtansiiniga, kui puuduvad muud tõenäolised maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiinisisalduse suurenemise põhjused, nt maksametastaasid või samaaegselt kasutatavad ravimid |
| Nodulaarne regeneratiivne hüperplaasia (NRH) | Kõik raskusastmed | Lõpetada alaliselt ravi trastuzumabemtansiiniga |
| Vasaku vatsakese düsfunktsioon  | Sümptomaatiline CHF | Lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga |
| LVEF < 40% | Mitte manustada trastuzumabemtansiini.Korrata LVEF mõõtmist 3 nädala jooksul. Kui leiab kinnitust LVEF < 40%, lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga |
| LVEF 40%...≤ 45% ja langus on ≥ 10% punkti algväärtusest | Mitte manustada trastuzumabemtansiini.Korrata LVEF mõõtmist 3 nädala jooksul. Kui LVEF ei ole taandunud 10% punkti piiridesse algväärtusest, lõpetada ravi trastuzumabemtansiiniga. |
| LVEF 40%...≤ 45% ja langus on < 10% punkti algväärtusest | Jätkata ravi trastuzumabemtansiiniga. Korrata LVEF mõõtmist 3 nädala jooksul.  |
| LVEF > 45% | Jätkata ravi trastuzumabemtansiiniga*.* |
| Perifeerne neuropaatia | 3. kuni 4. raskusaste | Mitte manustada trastuzumabemtansiini, kuni on taandunud raskusastmeni ≤ 2 |
| Pulmonaalne toksilisus | Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD) või pneumoniit | Lõpetada alaliselt ravi trastuzumabemtansiiniga |

ALAT = alaniini aminotransferaas; ASAT = aspartaadi aminotransferaas, CHF = südame paispuudulikkus, LVEF = vasaku vatsakese väljutusfraktsioon, LVSD = vasaku vatsakese süstoolne düsfunktsioon, TBILI = üldbilirubiin, ULN = normivahemiku ülempiir

\* Enne trastuzumabemtansiiniga ravi alustamist.

*Annuse hilinemine või vahelejäämine*

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

*Perifeerne neuropaatia*

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

Patsientide erirühmad

*Eakad patsiendid*

65‑aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust muuta. Puuduvad piisavad andmed, et kindlaks teha ohutus ja efektiivsus 75‑aastastel ja vanematel patsientidel selle vanusegrupi kohta saadud väheste andmete tõttu. Siiski, kui uuringus MO28231 osalenud 345 patsiendist koosneva ≥ 65‑aastaste patsientide alarühma analüüs näitab suundumust 3., 4. ja 5. raskusastme kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ja ravi lõpetamise/katkestamiseni viinud kõrvaltoimete suuremale esinemissagedusele, on raviga seotud kõrvaltoimete puhul 3. ja kõrgema raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedused sarnased.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et vanusel ei ole kliiniliselt olulist mõju trastuzumabemtansiini farmakokineetikale (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

*Neerukahjustus*

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

*Maksakahjustus*

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

*Lapsed*

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

Manustamisviis

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

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

**4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

**4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ravimpreparaadi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketilt, et valmistatav ja manustatav ravimpreparaat on Kadcyla (trastuzumabemtansiin), mitte mõni teine trastuzumabi sisaldav preparaat (nt trastuzumab või trastuzumabderukstekaan).

*Trombotsütopeenia*

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

Trombotsüütide arvu on soovitatav kontrollida enne trastuzumabemtansiini iga annuse manustamist. Trombotsütopeeniaga patsiente (≤ 100 000/mm3) ja hüübimisvastast ravi (nt varfariini, hepariini, madalmolekulaarseid hepariine) saavaid patsiente tuleb trastuzumabemtansiini kasutamise ajal hoolikalt jälgida. Trastuzumabemtansiini kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel on enne ravi alustamist trombotsüütide arv ≤ 100 000/mm3. Kui esineb 3. või suurema raskusastme trombotsüütide arvu langus (< 50 000/mm3), ei tohi trastuzumabemtansiini manustada enne, kui trombotsütopeenia on taandunud 1. raskusastmeni (≥ 75 000/mm3) (vt lõik 4.2).

*Verejooks*

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

*Hepatotoksilisus*

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

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

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

Maksafunktsiooni tuleb kontrollida enne ravi alustamist ja enne iga annuse manustamist. Patsientidel, kellel on enne ravi algust ALAT tõusnud (nt maksametastaaside tõttu), võib olla eelsoodumus maksakahjustuse ning suurem risk 3.‑5. raskusastme juhu või maksafunktsiooni näitajate tõusu tekkeks. Annuse vähendamist või ravi lõpetamist seerumi transaminaaside aktiivsuse või üldbilirubiini tõusu tõttu on kirjeldatud lõigus 4.2.

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

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

*Neurotoksilisus*

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

*Vasaku vatsakese düsfunktsioon*

Trastuzumabemtansiiniga ravi saavatel patsientidel on suurem risk vasaku vatsakese düsfunktsiooni tekkeks. Trastuzumabemtansiiniga ravitud patsientidel on täheldatud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) < 40%, mistõttu võib tekkida sümptomaatiline südame paispuudulikkus (vt lõik 4.8). Südame häirete üldised riskifaktorid ja rinnanäärmevähi trastuzumab‑adjuvantravi uuringutes tuvastatud riskifaktorid on kõrgem vanus (> 50 aastat), madalad ravieelsed LVEF väärtused (< 55%), madalad LVEF väärtused enne või pärast paklitakseeli kasutamist adjuvantravina, antihüpertensiivsete ravimite eelnev või samaaegne kasutamine, eelnev antratsükliinravi ja kõrge KMI (> 25 kg/m2).

Enne ravi alustamist ja samuti ravi ajal regulaarsete ajavahemike (nt iga kolme kuu) järel tuleb teha standardsed südameuuringud (ehhokardiogramm või MUGA [*multigated acquisition*] uuring). Vasaku vatsakese düsfunktsiooni korral tuleb vajadusel annustamine edasi lükata või ravi lõpetada (vt lõik 4.2). Kliinilistes uuringutes oli patsientidel ravieelne LVEF ≥ 50%. Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis südame paispuudulikkus, tõsine ravi vajav südame rütmihäire, müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia 6 kuu jooksul enne randomiseerimist või praegu esinev kaugelearenenud pahaloomulisest kasvajast tingitud rahuoleku hingeldus. Vaatlusuuringus (BO39807) täheldati LVEF languse juhtusid > 10% algväärtusest ja/või südame paispuudulikkuse teket metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel, kellel oli tavapraktika tingimustes ravieelne LVEF 40...49%. Madala LVEF väärtusega metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidele trastuzumabemtansiini manustamise otsuse tohib teha ainult pärast ravimi kasu/riski suhte hoolikat hindamist ning nendel patsientidel tuleb tähelepanelikult jälgida südamefunktsiooni (vt lõik 4.8).

*Pulmonaalne toksilisus*

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

Patsientidel, kellele pannakse interstitsiaalse kopsuhaiguse või pneumoniidi diagnoos (välja arvatud kiirituspneumoniit adjuvantravi korral, mille puhul tuleb ravi trastuzumabemtansiiniga alaliselt lõpetada juhul, kui esinevad ≥ 3. raskusastme või standardravile mittealluvad 2. raskusastme juhud, vt lõik 4.2), on soovitatav ravi trastuzumabemtansiiniga püsivalt lõpetada.

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

*Infusiooniga seotud reaktsioonid*

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

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

*Ülitundlikkusreaktsioonid*

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

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

*Süstekoha reaktsioonid*

Trastuzumabemtasiini ekstravasatsioon intravenoosse manustamise ajal võib tekitada lokaalset valu. Erandjuhtudel võivad tekkida rasked koekahjustused ja epidermaalne nekroos. Ekstravasatsiooni tekkimisel tuleb infusioon otsekohe lõpetada ja patsienti peab regulaarselt kontrollima, sest nekroos võib tekkida mitu päeva või nädalat pärast infusiooni.

*Teadaolevat toimet omavad abiained*

Ravim sisaldab 1,1 mg polüsorbaat 20 ühes 100 mg viaalis ja 1,7 mg polüsorbaat 20 ühes 160 mg viaalis. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

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

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Kontratseptsioon meestel ja naistel

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

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Trastuzumabemtansiiniga ei ole reproduktsiooni‑ ja arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud.

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Trastuzumabemtansiin mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kirjeldatud kõrvaltoimete (nagu väsimus, peavalu, pearinglus ja ähmane nägemine) mõju autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele on teadmata. Patsientidel, kellel esinevad infusiooniga seotud reaktsioonid (õhetus, külmavärinad, palavik, hingeldus, hüpotensioon, vilistav hingamine, bronhospasm ja tahhükardia), ei ole soovitav juhtida autot ega töötada masinatega kuni sümptomite taandumiseni.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes on trastuzumabemtansiini ohutust hinnatud 2611‑l rinnanäärmevähiga patsiendil. Nendel patsientidel:

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati 2611‑l trastuzumabemtansiiniga ravitud patsiendil. Allpool on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud kui väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg‑ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis ja organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimeid kirjeldati toksilisuse hindamise NCI-CTCAE alusel.

**Tabel 3 Kliinilistes uuringutes trastuzumabemtansiiniga ravitud patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimete loetelu tabelina**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

| **Organsüsteemi klass** | **Esinemissagedus** | **Kõrvaltoimed** |
| --- | --- | --- |
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Väga sage | Kuseteede infektsioon |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Väga sage | Trombotsütopeenia, aneemia |
| Sage | Neutropeenia, leukopeenia |
| Immuunsüsteemi häired | Sage | Ravimülitundlikkus |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Sage | Hüpokaleemia |
| Psühhiaatrilised häired | Väga sage | Unetus |
| Närvisüsteemi häired | Väga sage | Perifeerne neuropaatia, peavalu |
| Sage | Pearinglus, maitsehäire, mäluhäired |
| Silma kahjustused | Sage | Kuivsilmsus, konjunktiviit, ähmane nägemine, suurenenud pisaravool |
| Südame häired | Sage | Vasaku vatsakese düsfunktsioon |
| Vaskulaarsed häired | Väga sage | Hemorraagia |
| Sage | Hüpertensioon |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Väga sage | Ninaverejooks, köha, hingeldus |
| Aeg-ajalt | Pneumoniit (interstitsiaalne kopsuhaigus) |
| Seedetrakti häired | Väga sage | Stomatiit, kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, suukuivus, kõhuvalu |
| Sage | Düspepsia, igemete veritsus |
| Maksa ja sapiteede häired | Väga sage | Transaminaaside aktiivsuse suurenemine |
| Sage | Vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisisalduse suurenemine |
| Aeg-ajalt | Hepatotoksilisus, nodulaarne regeneratiivne hüperplaasia, portaalhüpertensioon |
| Harv | Maksapuudulikkus |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Sage | Lööve, sügelus, juuste väljalangemine, küünte kahjustus, palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom, urtikaaria |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Väga sage | Lihaste ja luustiku valu, liigesevalu, lihasevalu |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Väga sage | Väsimus, püreksia, asteenia |
| Sage | Perifeersed tursed, külmavärinad |
| Aeg-ajalt | Ekstravasatsioon süstekohas |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | Sage | Infusiooniga seotud reaktsioonid |
| Aeg-ajalt | Kiirituspneumoniit |

Tabelis 3 on toodud MBC uuringute (N = 1871; trastuzumabemtansiini tsüklite arvu mediaan oli 10) ja uuringu KATHERINE (N = 740; tsüklite arvu mediaan oli 14) kogu raviperioodi jooksul saadud liitandmed.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Trombotsütopeenia*

Trombotsütopeeniat ehk trombotsüütide arvu langust kirjeldati 24,9%‑l trastuzumabemtansiini MBC kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest ning see oli kõige sagedasem ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoime (2,6%). Trombotsütopeeniat kirjeldati 28,6%‑l trastuzumabemtansiini EBC kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest ning see oli kõige sagedasem kõigi raskusastmete ja ≥ 3. raskusastme juhtude puhul kirjeldatud kõrvaltoime, samuti kõige sagedasem ravi lõpetamise (4,2%), katkestamise või annuse vähendamiseni viinud kõrvaltoime. Enamikul patsientidest esines 1. või 2. raskusastme trombotsütopeenia (≥ 50 000/mm3), kus madalaim tase esines 8. päeval ja mis üldjuhul taandus järgmise plaanipärase annuse ajaks raskusastmeni 0 või 1 (≥ 75 000/mm3). Kliinilistes uuringutes oli trombotsütopeenia esinemissagedus ja raskus suurem Aasia päritolu patsientidel. Rassist sõltumata oli 3. või 4. raskusastme trombotsütopeenia (< 50 000/mm3) esinemissagedus trastuzumabemtansiini saanud MBC‑ga patsientide seas 8,7% ja EBC‑ga patsientide seas 5,7%. Annuse muutmise juhised trombotsütopeenia korral vt lõigud 4.2 ja 4.4.

*Verejooks*

Trastuzumabemtansiini MBC kliinilistes uuringutes esines hemorraagilisi kõrvaltoimeid 34,8%‑l patsientidest ning raskete (≥ 3. raskusastme) hemorraagiliste kõrvaltoimete esinemissagedus oli 2,2%. Hemorraagilistest kõrvaltoimetest teatati 29,2%‑l EBC‑ga patsientidest ning raskete (≥ 3. raskusastme) hemorraagiliste kõrvaltoimete esinemissagedus oli 0,4%, sealhulgas üks 5. raskusastme juhtum, Mõnede täheldatud juhtude puhul esines patsientidel trombotsütopeenia või nad said lisaks hüübimisvastast või antitrombootilist ravi; teistel teadaolevad täiendavad riskifaktorid puudusid. Nii MBC kui EBC korral on täheldatud surmaga lõppenud verejookse.

*Transaminaaside (ASAT/ALAT) aktiivsuse suurenemine*

Kliinilistes uuringutes on trastuzumabemtansiini kasutamisel täheldatud seerumi transaminaaside aktiivsuse (1.‑4. raskusastme) suurenemist (vt lõik 4.4). Transaminaaside aktiivsuse tõus oli üldjuhul mööduv. Täheldatud on trastuzumabemtansiini kumulatiivset toimet transaminaasidele, mis üldjuhul taandus ravi lõpetamise järgselt. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist kirjeldati 24,2%‑l MBC kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest. 3. või 4. raskusastme ASAT ja ALAT aktiivsuse suurenemist kirjeldati vastavalt 4,2%‑l ja 2,7%‑l MBC‑ga patsientidest ning see tekkis tavaliselt esimeste ravitsüklite (1...6) ajal. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist kirjeldati 32,6%‑l EBC‑ga patsientidest. 3. ja 4. raskusastme transaminaaside aktiivsuse suurenemist kirjeldati 1,6%‑l EBC‑ga patsientidest. Üldiselt ei seostatud ≥ 3. raskusastme maksa häireid halvema kliinilise ravitulemusega; järgnevad kontrollitud väärtused näitasid enamasti paranemist vahemikeni, mis lubasid patsiendil jätkata uuringus osalemist ja uuritavat ravi samas või vähendatud annuses. Ei täheldatud seost trastuzumabemtansiini ekspositsiooni (AUC), trastuzumabemtansiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni (Cmax), trastuzumabi koguekspositsiooni (AUC) või DM1 Cmax väärtuste ning transaminaaside aktiivsuse suurenemise vahel. Annuse muutmise juhised transaminaaside aktiivsuse tõusu korral vt lõigud 4.2 ja 4.4.

*Vasaku vatsakese düsfunktsioon*

Vasaku vatsakese düsfunktsiooni kirjeldati 2,2%‑l trastuzumabemtansiini MBC kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest. Enamikel juhtudel oli tegemist vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) asümptomaatilise 1. või 2. raskusastme langusega. 3. või 4. raskusastme langust kirjeldati 0,4%‑l MBC‑ga patsientidest. Vaatlusuuringus (BO39807) tekkis LVEF langus > 10% algväärtusest ja/või südame paispuudulikkus ligikaudu 22%‑l (7/32) trastuzumabemtansiiniga ravi alustanud metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidest, kellel oli ravieelne LVEF 40...49%; enamikul neist patsientidest esines ka teisi kardiovaskulaarseid riskifaktoreid. Vasaku vatsakese düsfunktsioon tekkis 3,0%‑l EBC‑ga patsientidest, 3. raskusastme juhtusid esines 0,5%‑l patsientidest ning ühestki suurema raskusastme juhust ei teatatud. Annuse muutmine LVEF languse järgi vt tabel 2 lõigus 4.2 ja lõik 4.4.

*Perifeerne neuropaatia*

Trastuzumabemtansiini kliinilistes uuringutes on kirjeldatud (peamiselt 1. raskusastme ja valdavalt sensoorset) perifeerset neuropaatiat. MBC‑ga patsientidel oli perifeerse neuropaatia üldine esinemissagedus 29,0% ja ≥ 2. raskusastme juhtude esinemissagedus 8,6%. EBC‑ga patsientidel oli üldine esinemissagedus 32,0% ja ≥ 2. raskusastme juhtude esinemissagedus 10,1%.

*Infusiooniga seotud reaktsioonid*

Infusiooniga seotud reaktsioone iseloomustab üks või mitu järgnevalt loetletud sümptomit: õhetus, külmavärinad, palavik, hingeldus, hüpotensioon, vilistav hingamine, bronhospasm ja tahhükardia. Infusiooniga seotud reaktsioone kirjeldati 4,0%‑l trastuzumabemtansiini MBC kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest, kelle seas täheldati kuut 3. raskusastme ja mitte ühtegi 4. raskusastme reaktsiooni. Infusiooniga seotud reaktsioone kirjeldati 1,6%‑l EBC‑ga patsientidest, kelle seas ühtegi 3. või 4. raskusastme juhtu ei täheldatud. Infusiooniga seotud reaktsioonid taandusid mõne tunni kuni päeva jooksul pärast infusiooni lõppu. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud seost annusega. Annuse muutmise juhised infusiooniga seotud reaktsioonide korral vt lõigud 4.2 ja 4.4.

*Ülitundlikkusreaktsioonid*

Ülitundlikkusreaktsioone kirjeldati 2,6%‑l trastuzumabemtansiini MBC kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest, kelle seas täheldati ühte 3. raskusastme ja ühte 4. raskusastme reaktsiooni. Ülitundlikkusreaktsioone kirjeldati 2,7%‑l EBC‑ga patsientidest, 3. raskusastme juhtusid esines 0,4%‑l patsientidest ning ühestki suurema raskusastme juhust ei teatatud. Üldiselt olid enamik ülitundlikkusreaktsioone kerge või keskmise raskusega ning taandusid peale ravi. Annuse muutmise juhised ülitundlikkusreaktsioonide korral vt lõigud 4.2 ja 4.4.

*Immunogeensus*

Nagu kõikide terapeutiliste valkude puhul, on võimalik immuunreaktsiooni teke trastuzumabemtansiini suhtes. Kokku 1243 patsienti seitsmest kliinilisest uuringust testiti korduvalt ravimivastaste antikehade (*anti-drug antibody,* ADA) suhtes. Pärast trastuzumabemtansiini annustamist oli 5,1%‑l (64/1243) patsientidest trastuzumabemtansiini vastaste antikehade leid positiivne ühel või enamal annusejärgsel ajamomendil. I ja II faasi uuringutes oli trastuzumabemtansiini vastaste antikehade leid positiivne 6,4%‑l (24/376) patsientidest. Uuringus EMILIA (TDM4370g/BO21977) oli trastuzumabemtansiini vastaste antikehade leid positiivne 5,2%‑l (24/466) patsientidest, kellest 13‑l oli positiivne ka neutraliseerivate antikehade leid. Uuringus KATHERINE (BO27938) oli trastuzumabemtansiini vastaste antikehade leid positiivne 4,0%‑l (16/401) patsientidest, kellest viiel oli positiivne ka neutraliseerivate antikehade leid. Ravimivastaste antikehade väikese esinemuse tõttu on nende antikehade mõju trastuzumabemtansiini farmakokineetikale, farmakodünaamikale, ohutusele ja/või efektiivsusele teadmata.

*Ekstravasatsioon*

Trastuzumabemtansiini kliinilistes uuringutes on täheldatud ekstravasatsiooni tagajärjel tekkinud reaktsioone. Need reaktsioonid olid tavaliselt kerged või mõõdukad ja nendeks olid punetus, hellus, nahaärritus, valu või turse infusioonikohas. Neid reaktsioone on sagedamini täheldatud 24 infusioonijärgse tunni jooksul. Turuletulekujärgselt on erandjuhtudel täheldatud ekstravasatsioonile järgnenud epidermaalse kahjustuse või nekroosi juhtusid mõne päeva kuni nädala jooksul pärast infusiooni. Trastuzumabemtansiini ekstravasatsiooni spetsiifiline ravi on praegu teadmata (vt lõik 4.4).

Laboratoorsed kõrvalekalded

Tabelites 4 ja 5 on toodud laboratoorsed kõrvalekalded, mida täheldati kliinilises uuringus TDM4370g/BO21977/EMILIA ja uuringus BO27938/KATHERINE trastuzumabemtansiiniga ravitud patsientidel.

**Tabel 4 Uuringus TDM4370g/BO21977/EMILIA trastuzumabemtansiiniga ravitud patsientidel täheldatud laboratoorsed kõrvalekalded**

|  |  |
| --- | --- |
| **Näitaja** | **Trastuzumabemtansiin (N = 490)** |
| **Kõik raskusastmed (%)** | **Raskusaste 3 (%)** | **Raskusaste 4 (%)** |
| **Maksanäitajad** |
| Bilirubiinisisalduse suurenemine | 21 | < 1 | 0 |
| ASAT aktiivsuse suurenemine | 98 | 8 | < 1 |
| ALAT aktiivsuse suurenemine | 82 | 5 | < 1 |
| **Hematoloogilised näitajad** |
| Trombotsüütide arvu langus | 85 | 14 | 3 |
| Hemoglobiinisisalduse langus | 63 | 5 | 1 |
| Neutrofiilide arvu langus | 41 | 4 | < 1 |
| **Kaalium** |
| Kaaliumisisalduse langus | 35 | 3 | < 1 |

**Tabel 5 Uuringus BO27938/KATHERINE trastuzumabemtansiiniga ravitud patsientidel täheldatud laboratoorsed kõrvalekalded**

|  |  |
| --- | --- |
| **Näitaja** | **Trastuzumabemtansiin (n = 740)** |
| **Kõik raskusastmed (%)** | **Raskusaste 3 (%)** | **Raskusaste 4 (%)** |
| **Maksanäitajad** |
| Bilirubiinisisalduse suurenemine | 11 | 0 | 0 |
| ASAT aktiivsuse suurenemine | 79 | < 1 | 0 |
| ALAT aktiivsuse suurenemine | 55 | < 1 | 0 |
| **Hematoloogilised näitajad** |
| Trombotsüütide arvu langus | 51 | 4 | 2 |
| Hemoglobiinisisalduse langus | 31 | 1 | 0 |
| Neutrofiilide arvu langus | 24 | 1 | 0 |
| **Kaalium** |
| Kaaliumisisalduse langus | 26 | 2 | < 1 |

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

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

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained, kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, HER2 inhibiitorid, ATC-kood: L01FD03

Toimemehhanism

Kadcyla (trastuzumabemtansiin) on HER2 vastu suunatud antikeha ja ravimi konjugaat, mis sisaldab trastuzumabi (inimesele omaseks muudetudHER2‑vastaneIgG1), mis on kovalentselt seotud mikrotuubulite inhibiitori DM1‑ga (maitansiini derivaat) stabiilse tioeeter‑linkeri MCC (4‑[N‑maleimidometüül]tsükloheksaan‑1‑karboksülaat) kaudu. Emtansiin tähistab MCC‑DM1 kompleksi. Iga trastuzumabi molekuliga on konjugeeritud keskmiselt 3,5 DM1 molekuli.

DM1 konjugatsioon trastuzumabiga tagab tsütotoksilise aine selektiivsuse HER2 üleekspressiooniga kasvajarakkude suhtes, suurendades seeläbi DM1 rakusisest transporti otse pahaloomulistesse rakkudesse. Pärast HER2‑ga seondumist läbib trastuzumabemtansiin retseptorite vahendatud internalisatsiooni ning järgneva lüsosomaalse lagundamise, mille tagajärjel vabanevad DM1 sisaldavad tsütotoksilised kataboliidid (põhiliselt lüsiin‑MCC‑DM1).

Trastuzumabemtansiinil on nii trastuzumabi kui DM1 toimemehhanism:

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

Kliiniline efektiivsus

*Varajases staadiumis rinnanäärmevähk*

*BO27938 (KATHERINE)*

BO27938 (KATHERINE) oli randomiseeritud mitmekeskuseline avatud uuring, kus osales 1486 HER2‑positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsienti, kellel oli invasiivne jääkkasvaja (patsiendid, kes ei olnud saavutanud patoloogilist täielikku ravivastust (pCR)) rinnas ja/või aksillaarsetes lümfisõlmedes pärast keemiaravi ja HER2‑vastast ravi sisaldanud preoperatiivse süsteemse ravi lõppu. Patsiendid võisid olla saanud rohkem kui ühte HER2‑vastast ravi. Patsiendid said uuringuraviga samaaegselt kiiritusravi ja/või hormoonravi vastavalt kohalikule ravijuhendile. Kesklaboris analüüsitud rinnanäärmevähi proovides pidi olema HER2 üleekspressioon, mida määratleti kui IHC skoori 3+ või ISH meetodil amplifikatsiooni suhet ≥ 2,0. Patsiendid randomiseeriti (1 : 1) saama trastuzumabi või trastuzumabemtansiini. Randomiseerimine stratifitseeriti haiguse diagnoosimise aegse kliinilise staadiumi (opereeritav *vs.* mitteopereeritav), hormoonretseptorite staatuse, preoperatiivse HER2‑vastase ravi (trastuzumab, trastuzumab pluss täiendav(ad) HER2 vastu suunatud ravim(id)) ja preoperatiivse ravi järgselt hinnatud haigusest haaratud lümfisõlmede staatuse järgi.

Trastuzumabemtansiini manustati intravenoosselt annuses 3,6 mg/kg 21‑päevase tsükli 1. päeval. Trastuzumabi manustati intravenoosselt annuses 6 mg/kg 21‑päevase tsükli 1. päeval. Patsiendid said ravi trastuzumabemtansiini või trastuzumabiga kokku 14 tsüklit, välja arvatud haiguse retsidiivi, nõusoleku tühistamise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimise korral (ükskõik mis leidis aset esimesena). Patsiendid, kes lõpetasid ravi trastuzumabemtansiiniga, võisid ettenähtud kuni 14 tsüklist koosneva HER2‑vastase uuringuravi lõpetada trastuzumabiga, kui see oli sobiv toksilisuse hindamise ja uurija otsuse põhjal.

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli invasiivse haiguse vaba elulemus (*Invasive Disease-Free Survival*, IDFS). Seda määratleti kui aega randomiseerimisest kuni esmakordse ipsilateraalse invasiivse rinnanäärmevähi taastekke, ipsilateraalse lokaalse või regionaalse invasiivse rinnanäärmevähi taastekke, kaugmetastaaside tekke, kontralateraalse invasiivse rinnanäärmevähi tekke või mis tahes põhjusel surma tekkeni. Täiendavad tulemusnäitajad olid IDFS, sh teine primaarne mitterinnanäärme vähk, haigusvaba elulemus (*disease-free survival*, DFS), üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja kaugmetastaaside vaba periood (*distant recurrence-free interval*, DRFI).

Patsientide demograafilised andmed ja ravieelsed kasvaja tunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli ligikaudu 49 aastat (vahemik 23...80 aastat), 72,8% olid valge rassi esindajad, 8,7% asiaadid ja 2,7% mustanahalised või afroameeriklased. Kõik peale 5 patsiendi olid naised; trastuzumabi rühma kuulus 3 meest ja trastuzumabemtansiini rühma 2 meest. 22,5% patsientidest kaasati uuringusse Põhja-Ameerikas, 54,2% Euroopas ja 23,3% kogu ülejäänud maailmas. Uuringurühmades olid sarnased kasvaja prognostilised tunnused, sealhulgas hormoonretseptorite staatus (positiivne: 72,3%, negatiivne: 27,7%), kliiniline staadium haiguse diagnoosimise ajal (mitteopereeritav: 25,3%, opereeritav: 74,8%) ja preoperatiivse ravi järgne haigusest haaratud lümfisõlmede staatus (lümfisõlmede haaratus: 46,4%, lümfisõlmede haaratus puudus või ei hinnatud: 53,6%).

Enamik patsiente (76,9%) olid saanud antratsükliini sisaldavat neoadjuvantset keemiaravi. 19,5% patsientidest said neoadjuvantravi osana lisaks trastuzumabile veel ühte HER2‑vastast ravimit; 93,8% nendest patsientidest said pertuzumabi. Kõik patsiendid olid saanud neoadjuvantse kemoteraapia osana taksaane.

Esmase analüüsi ajal täheldati trastuzumabemtansiini saanud patsientidel IDFS‑i statistiliselt olulist paranemist võrreldes trastuzumabiga, vt tabel 6.

Lõplik kirjeldav IDFS‑i analüüs viidi läbi siis, kui täheldatud oli 385 IDFS‑i juhtumit, ja tulemused olid kooskõlas esmase analüüsiga (HR = 0,54, 95% CI: 0,44…0,66), vt joonis 1. OS‑i teine vaheanalüüs viidi läbi siis, kui järelkontrolli kestuse mediaan oli 101 kuud, ja näitas OS‑i statistiliselt olulist OS‑i paranemist trastuzumabemtansiini saanud patsientidel võrreldes trastuzumabiga (stratifitseerimata HR = 0,66, 95% CI: 0,51…0,87, p = 0,0027). Vt tabel 6 ja joonis 2.

Tabel 6 Uuringu BO27938 (KATHERINE) efektiivsusandmete kokkuvõte

|  | **Trastuzumab** **N = 743** | **Trastuzumabemtansiin****N = 743** |
| --- | --- | --- |
| ***Esmane tulemusnäitaja*** |  |
| **Invasiivse haiguse vaba elulemus (IDFS)1,3** |  |
| Haiguse progressiooniga patsientide arv (%) | 165 (22,2%) | 91 (12,2%) |
| HR [95% CI] | 0,50 [0,39; 0,64] |
| p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseerimata) | < 0,0001 |
| 3 aasta juhtumivaba määr2,% [95% CI]  | 77,02 [73,78; 80,26] | 88,27 [85,81; 90,72] |
| ***Teisesed tulemusnäitajad3*** |  |
| **Üldine elulemus (OS)4** |  |
| Haiguse progressiooniga patsientide arv (%) | 126 (17,0%) | 89 (12,0%) |
| HR [95% CI] | 0,66 [0,51; 0,87] |
| p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseerimata) | 0,0027 |
| 7 aasta elulemusmäär2, % [95% CI] | 84,4 [81,58; 87,16] | 89,1 [86,71; 91,42] |
| **IDFS, sh teine primaarne mitterinnanäärme vähk1,5** |  |
| Haiguse progressiooniga patsientide arv (%) | 167 (22,5%) | 95 (12,8%) |
| HR [95% CI] | 0,51 [0,40; 0,66] |
| p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseerimata) | < 0,0001 |
| 3 aasta juhtumivaba määr2,% [95% CI]  | 76,9 [73,65; 80,14] | 87,7 [85,18; 90,18] |
| **Haigusvaba elulemus (DFS)1,5** |  |
| Haiguse progressiooniga patsientide arv (%) | 167 (22,5%) | 98 (13,2%) |
| HR [95% CI] | 0,53 [0,41; 0,68] |
| p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseerimata) | < 0,0001 |
| 3 aasta juhtumivaba määr2,% [95% CI] | 76,9 [73,65; 80,14] | 87,41 [84,88; 89,93] |
| **Kaugmetastaaside vaba periood (DRFI)1,5** |  |
| Haiguse progressiooniga patsientide arv (%) | 121 (16,3%) | 78 (10,5%) |
| HR [95% CI] | 0,60 [0,45; 0,79] |
| p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseerimata) | 0,0003 |
| 3 aasta juhtumivaba määr2,% [95% CI] | 83,0 [80,10; 85,92] | 89,7 [87,37; 92,01] |

**Lühendid (tabel 6):** HR: riskitiheduste suhe; CI: usaldusvahemikud

1. Esmase analüüsi andmed

2. 3 aasta juhtumivaba määr ja 7 aasta elulemusmäär on saadud Kaplani-Meieri hinnangute põhjal

3. IDFS‑i ja OS‑i puhul rakendati hierarhilist testimist

4. OS‑i teise vaheanalüüsi andmed

5. Neid teiseseid tulemusnäitajaid ei kohandatud mitmesuse suhtes

**Joonis 1 Invasiivse haiguse vaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver uuringus KATHERINE (ajakohastatud analüüs)**



**Joonis 2 Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus KATHERINE (ajakohastatud analüüs)**



Uuringus KATHERINE täheldati IDFS‑i osas ühesugust trastuzumabemtaniinist saadavat kasu kõigis eelnevalt kindlaksmääratud ravirühmades, mis toetab üldist tulemust.

*Metastaatiline rinnanäärmevähk*

*TDM4370g/BO21977 (EMILIA)*

III faasi randomiseeritud, mitmekeskuselises, rahvusvahelises avatud kliinilises uuringus osalesid HER2‑positiivse mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud rinnanäärmevähi või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid, kes olid eelnevalt saanud taksaani või trastuzumabi sisaldavat ravi, kaasa arvatud patsiendid, kes said eelnevalt trastuzumabi ja taksaani adjuvantravina ning kellel tekkis retsidiiv adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu. Kaasati ainult patsiendid, kelle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime oli 0 või 1. Enne uuringusse kaasamist kesklaboris analüüsitud rinnanäärmevähi proovid pidid olema HER2‑positiivsed, mida määratleti kui IHC skoori 3+ või HER2 geeni amplifikatsiooni ISH meetodil. Ravieelsed patsiendi ja kasvaja tunnused olid ravigruppide vahel hästi tasakaalus. Ravitud ajumetastaasidega patsiendid olid uuringusse kaasamiseks sobilikud juhul, kui nad ei vajanud sümptomaatilist ravi. Trastuzumabemtansiini gruppi randomiseeritud patsientide keskmine vanus oli 53 aastat, enamik patsiente olid naised (99,8%) ja valge rassi esindajad (72%) ning 57%‑l oli östrogeenretseptor‑ ja/või progesteroonretseptor‑positiivne haigus. Uuringus võrreldi trastuzumabemtansiini ohutust ja efektiivsust lapatiniib pluss kapetsitabiiniga. Trastuzumabemtansiini või lapatiniibi pluss kapetsitabiini saama randomiseeriti kokku 991 patsienti järgmiselt:

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

Uuringu esmased efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (*progression‑free survival,* PFS), mida hindas sõltumatu hindamiskomisjon (*independent review committee*, IRC), ja üldine elulemus (*overall survival*, OS) (vt tabel 7 ja joonised 3...4).

Kliinilise uuringu vältel hinnati ka aega sümptomite progresseerumiseni, mida määratleti kui FACT‑B QoL (*Functional Assessment of Cancer Therapy‑Breast Quality of Life*) küsimustiku TOI‑B (*Trials Outcome Index‑Breast*) alamskaala skoori 5‑punktilist langust. TOI‑B muutus 5 punkti võrra loetakse kliiniliselt oluliseks. Kadcyla pikendas patsientide poolt teatatud sümptomite progresseerumise aega 7,1 kuud võrreldes 4,6 kuuga kontrollrühmas (riski suhtarv 0,796 (0,667, 0,951); p väärtus 0,0121). Andmed on pärit avatud uuringust ja kindlaid järeldusi ei saa teha.

**Tabel 7 Efektiivsuse kokkuvõte uuringust TDM4370g/BO21977 (EMILIA)**

|  | **Lapatiniib + kapetsitabiin****n = 496** | **Trastuzumab-emtansiin****n = 495** |
| --- | --- | --- |
| **Esmased tulemusnäitajad** |
| **IRC poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS)** |  |
| Haiguse progressiooniga patsientide arv (%) | 304 (61,3%) | 265 (53,5%) |
| PFS‑i keskmine kestus (kuud)  | 6,4 | 9,6 |
| Riski suhtarv (stratifitseeritud\*) | 0,650 |
| Riski suhtarvu 95% CI | (0,549, 0,771) |
| p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud\*) | < 0,0001 |
| **Üldine elulemus (OS)\*\***  |  |
| Surnud patsientide arv (%)  | 182 (36,7%) | 149 (30,1%) |
| Elulemuse keskmine kestus (kuud) | 25,1 | 30,9 |
| Riski suhtarv (stratifitseeritud\*) | 0,682 |
| Riski suhtarvu 95% CI | (0,548, 0,849) |
| p-väärtus (logaritmiline astaktest\*) | 0,0006 |
| **Põhilised teisesed tulemusnäitajad** |
| **Uurija poolt hinnatud PFS** |  |
| Haiguse progressiooniga patsientide arv (%) | 335 (67,5%) | 287 (58,0%) |
| PFS‑i keskmine kestus (kuud) | 5,8 | 9,4 |
| Riski suhtarv (95% CI) | 0,658 (0,560, 0,774) |
| p-väärtus (logaritmiline astaktest\*) | < 0,0001 |
| **Objektiivse ravivastuse määr (ORR)** |  |
| Mõõdetava haigusega patsiendid | 389 | 397 |
| OR‑iga patsientide arv (%) | 120 (30,8%) | 173 (43,6%) |
| Erinevus (95% CI) | 12,7% (6,0, 19,4) |
| p-väärtus (Mantel-Haenszeli hii-ruut test\*) | 0,0002 |
| **Objektiivse ravivastuse kestus (kuud)** |  |
| OR‑iga patsientide arv | 120 | 173 |
| 95% CI mediaan | 6,5 (5,5, 7,2)  | 12,6 (8,4, 20,8) |
| OS: üldine elulemus; PFS: progressioonivaba elulemus; ORR: objektiivse ravivastuse määr; OR: objektiivne ravivastus; IRC: sõltumatu hindamiskomisjon; HR: riski suhtarv; CI: usaldusvahemik\* Stratifitseeritud maailma piirkonna (Ameerika Ühendriigid, Lääne-Euroopa, muu), lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu eelnevalt saadud keemiaravi skeemide arvu (0...1 *vs* > 1) ning vistseraalse *vs* mittevistseraalse haiguse järgi.\*\* Üldise elulemuse vaheanalüüs viidi läbi siis, kui oli täheldatud 331 juhtumit. Kuna efektiivsuse piir ületati selles analüüsis, loetakse see lõplikuks analüüsiks. |

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

**Joonis 3 IRC poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver**



T-DM1: trastuzumabemtansiin; Lap: lapatiniib; Cap: kapetsitabiin; IRC: sõltumatu hindamiskomisjon.

Riski suhtarv leitakse stratifitseeritud Cox’i mudeli põhjal; p-väärtus leitakse stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal.

**Joonis 4 Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver**



T-DM1: trastuzumabemtansiin; Lap: lapatiniib; Cap: kapetsitabiin.

Riski suhtarv leitakse stratifitseeritud Cox’i mudeli põhjal; p-väärtus leitakse stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal.

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

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

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

*TDM4450g*

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

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

*TDM4374g*

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

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

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

Lapsed

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

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud trastuzumabemtansiini ekspositsiooni erinevust haiguse staatuse põhjal (adjuvantravi *vs.* metastaatiline haigus).

Imendumine

Trastuzumabemtansiini manustatakse veenisiseselt. Muid manustamisteid ei ole uuritud.

Jaotumine

Uuringus TDM4370g/BO21977 ja uuringus BO29738 osalenud patsientidel, kes said 3,6 mg/kg trastuzumabemtansiini veenisiseselt iga 3 nädala järel, oli trastuzumabemtansiini keskmine 1. tsükli maksimaalne kontsentratsioon seerumis (Cmax) vastavalt 83,4 (± 16,5) μg/ml ja 72,6 (± 24,3) μg/ml. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli pärast veenisisest manustamist trastuzumabemtansiini tsentraalne jaotusruumala 3,13 l, mis on ligilähedane plasmamahuga.

Biotransformatsioon (trastuzumabemtansiin ja DM1)

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

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

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli pärast trastuzumabemtansiini veenisisest manustamist HER2‑positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidele trastuzumabemtansiini kliirens 0,68 l/päevas ja eliminatsiooni poolväärtusaeg (t1/2) ligikaudu 4 päeva. Veeniinfusiooni korduval manustamisel iga 3 nädala järel trastuzumabemtansiini kuhjumist ei täheldatud.

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Eakad patsiendid

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

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole farmakokineetika uuringut läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et kreatiniini kliirens ei mõjuta trastuzumabemtansiini farmakokineetikat. Kerge (kreatiniini kliirens CLcr 60...89 ml/min, n = 254) või mõõduka (CLcr 30...59 ml/min, n = 53) neerukahjustusega patsientidel oli trastuzumabemtansiini framakokineetika sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (CLcr ≥ 90 ml/min, n = 361) täheldatuga. Raske neerukahjustusega (CLcr 15...29 ml/min) patsientidelt saadud farmakokineetilised andmed on vähesed (n = 1), mistõttu soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Maksakahjustus

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

- DM1 ja DM1 sisaldavate kataboliitide (Lys-MCC-DM1 ja MCC-DM1) plasmakontsentratsioonid olid madalad ning võrreldavad maksakahjustusega ja maksakahjustuseta patsientidel.

- 1. tsükli ajal olid trastuzumabemtansiini süsteemse ekspositsiooni (AUC) väärtused kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel vastavalt ligikaudu 38% ja 67% madalamad kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel. Pärast korduvat manustamist jäi 3. tsükli ajal trastuzumabemtansiini ekspositsioon (AUC) kerge või mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel normaalse maksafunktsiooniga patsientidel täheldatuga samasse vahemikku.

Raske maksakahjustusega patsientidel (Child‑Pugh klass C) ei ole spetsiaalset farmakokineetilist uuringut läbi viidud ja populatsiooni farmakokineetilisi andmeid kogutud.

Muud patsientide erirühmad

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

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toksikoloogia ja/või farmakoloogia loomadel

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

Mutageensus

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

Fertiilsuse häired ja teratogeensus

Trastuzumabemtansiini toime hindamiseks ei ole loomadel fertiilsuse uuringuid läbi viidud. Kuid üldiste toksilisuse loomkatsete tulemuste põhjal on oodata ebasoodsat toimet fertiilsusele.

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

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Merevaikhape

Naatriumhüdroksiid

Sahharoos

Polüsorbaat 20

**6.2 Sobimatus**

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

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

**6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata viaal

4 aastat.

Infusioonilahuse kontsentraat

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

Lahjendatud infusioonilahus

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

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahustamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kadcyla 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Pakendis on 1 viaal.

Kadcyla 160 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Pakendis on 1 viaal.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Järgida tuleb vajalikke aseptika ning kemoterapeutikumide valmistamise protseduurinõudeid.

Kadcyla infusioonilahuse kontsentraati tuleb lahjendada polüvinüülkloriidist (PVC) või lateksi ja PVC‑vabast polüolefiinist infusioonikottides.

Kui infusioonilahuse kontsentraat lahjendatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega, peab infusiooni ajal kasutama 0,20‑ või 0,22‑mikronilist süsteemisisest polüeetersulfoon (PES)filtrit.

Ravimpreparaadi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketilt, et valmistatav ravimpreparaat on Kadcyla (trastuzumabemtansiin), mitte mõni teine trastuzumabi sisaldav preparaat (nt trastuzumab või trastuzumabderukstekaan).

Pulbri lahustamise juhised

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

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

Lahjendamise juhised

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

**Kogus** (ml) = *Manustatav koguannus* (**kehakaal** (kg) x **annus** (mg/kg))

 **20** (mg/ml, kontsentraadi kontsentratsioon)

Vajalik kogus lahust tuleb viaalist eemaldada ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) infusioonilahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust. Glükoosi (5%) lahust kasutada ei tohi (vt lõik 6.2). Naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) infusioonilahust võib kasutada ilma polüeetersulfoon (PES) 0,20‑ või 0,22‑μm süsteemisisese filtrita. Kui kasutatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust, tuleb kasutada 0,20‑ või 0,22‑mikronilist süsteemisisest polüeetersulfoon(PES)filtrit. Pärast infusioonilahuse valmistamist tuleb see kohe manustada. Mitte lasta külmuda ega loksutada infusioonilahust säilitamise ajal.

Hävitamine

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksamaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/885/001

EU/1/13/885/002

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. november 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. september 2018

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

**II LISA**

**A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

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

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Šveits

F. Hoffmann La Roche AG

Grenzacherstrasse 124

CH-4058 Basel

Šveits

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

* **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

* **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

Müügiloa hoidja kooskõlastab Kadcyla (trastuzumabemtansiin) teavitusmaterjali ja kommunikatsioonikava sisu ja formaadi liikmesriigi pädeva asutusega enne Kadcyla (trastuzumabemtansiin) turuletulekut igas liikmesriigis.

Müügiloa hoidja tagab, et paralleelselt Kadcyla (trastuzumabemtansiin) turuletulekuga antakse kõikidele tervishoiutöötajatele, kes võivad Kadcyla’t (trastuzumabemtansiin) ja/või Herceptin’i (trastuzumab) välja kirjutada, väljastada või manustada, tervishoiutöötaja teavituspakett, mis sisaldab järgmist:

* Kadcyla (trastuzumabemtansiin) ravimi omaduste kokkuvõte
* Teave tervishoiutöötajale

Tervishoiutöötajale mõeldud teave sisaldab järgmisi põhisõnumeid:

1. Kadcyla (trastuzumabemtansiin) erineb teistest trastuzumabi sisaldavatest ravimitest, nagu Herceptin (trastuzumab) või Enhertu (trastuzumabderukstekaan), mis sisaldavad erinevaid toimeaineid ja mida ei tohi kunagi üksteise asemel kasutada.

2. Kadcyla (trastuzumabemtansiin) EI ole Herceptin’i (trastuzumab) geneeriline preparaat ning sellel on erinevad omadused, näidustused ja annus.

3. Kadcyla (trastuzumabemtansiin) on antikeha ja ravimi konjugaat, mis sisaldab inimesele omaseks muudetud HER2‑vastast IgG1 antikeha trastuzumabi ja mikrotuubuleid inhibeerivat maitansinoidi DM1.

4. Kadcyla’t (trastuzumabemtansiin) ei tohi asendada ega kombineerida teiste trastuzumabi sisaldavate ravimitega, nagu Herceptin (trastuzumab) või Enhertu (trastuzumabderukstekaan).

5. Kadcyla’t (trastuzumabemtansiin) ei tohi manustada kombinatsioonis kemoteraapiaga.

6. Kadcyla’t (trastuzumabemtansiin) ei tohi manustada suuremates annustes kui 3,6 mg/kg üks kord iga 3 nädala järel.

7. Kui Kadcyla’le (trastuzumabemtansiin) on väljastatud elektrooniline retsept (digiretsept), on tähtis veenduda, et välja kirjutatud ravim on trastuzumabemtansiin ja mitte mõni teine trastuzumabi sisaldav ravim, nagu Herceptin (trastuzumab) või Enhertu (trastuzumabderukstekaan).

8. Kadcyla (trastuzumabemtansiin) väljakirjutamisel, infusioonilahuse valmistamisel ja ravimi manustamisel patsientidele tuleb kasutada nii väljamõeldud nimetust (Kadcyla) kui ka täispikka mittekaubanduslikku nimetust (trastuzumabemtansiin) ning need kinnitada. Tuleb üle kontrollida, kas mittekaubanduslik nimetus on trastuzumabemtansiin.

9. Ravimpreparaadi kasutusvigade vältimiseks on tähtis tutvuda ravimi omaduste kokkuvõttega ning kontrollida karbilt ja viaali etiketilt, kas valmistatav ja manustatav ravimpreparaat on Kadcyla (trastuzumabemtansiin), mitte mõni teine trastuzumabi sisaldav ravim, nagu Herceptin (trastuzumab) või Enhertu (trastuzumabderukstekaan).

10. Roche’i ravimpreparaatide Kadcyla (trastuzumabemtansiin), Herceptin ja Herceptin SC (trastuzumab) põhiliste erinevuste kirjeldus seoses näidustuse, annuse, manustamise ja pakendi erinevustega.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kadcyla 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumabemtansiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED**  |

Abiained:

Merevaikhape, naatriumhüdroksiid, sahharoos, polüsorbaat 20.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks 100 mg viaal

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)** |

Intravenoosne infusioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline

Manustada tsütotoksiliste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**  |

Hoida külmkapis

|  |
| --- |
| **10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE** |

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/885/001

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER**  |

Lot

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**  |

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Põhjendus Braille’ mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

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

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Kadcyla 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumabemtansiin

Intravenoosne

|  |
| --- |
| **2. MANUSTAMISVIIS** |

Intravenoosne infusioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

|  |
| --- |
| **3. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI** |

100 mg

|  |
| --- |
| **6. MUU** |

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kadcyla 160 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumabemtansiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED**  |

Abiained:

Merevaikhape, naatriumhüdroksiid, sahharoos, polüsorbaat 20.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks 160 mg viaal

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)** |

Intravenoosne infusioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline

Manustada tsütotoksiliste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**  |

Hoida külmkapis

|  |
| --- |
| **10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE** |

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/885/002

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER**  |

Lot

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**  |

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Põhjendus Braille’ mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

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

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Kadcyla 160 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumabemtansiin

Intravenoosne

|  |
| --- |
| **2. MANUSTAMISVIIS** |

Intravenoosne infusioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

|  |
| --- |
| **3. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI** |

160 mg

|  |
| --- |
| **6. MUU** |

B. PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**Kadcyla 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber**

**Kadcyla 160 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber**

trastuzumabemtansiin

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

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

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Kadcyla ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne Kadcyla manustamist

3. Kuidas Kadcyla’t manustatakse

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas Kadcyla’t säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Kadcyla ja milleks seda kasutatakse**

**Mis ravim on Kadcyla**

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

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

**Milleks Kadcyla’t kasutatakse**

Kadcyla’t kasutatakse rinnavähi raviks täiskasvanutel:

* kui vähirakkudel on palju HER2‑valke – arst testib teie vähirakke selle suhtes.
* kui te olete juba saanud ravimit trastuzumabi ja ravimit, mida nimetatakse taksaaniks.
* kui vähk on levinud rinnanäärme lähedal asuvatesse piirkondadesse või teistesse kehaosadesse (metastaseerunud).
* kui vähk ei ole levinud teistesse kehaosadesse ja ravi toimub pärast operatsiooni (operatsioonijärgset ravi nimetatakse adjuvantraviks).

**2. Mida on vaja teada enne Kadcyla manustamist**

**Kadcyla’t ei tohi teile manustada**

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

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

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Kadcyla manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

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

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

**Pöörake tähelepanu kõrvaltoimetele**

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

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

* **Hingamisprobleemid:** Kadcyla võib põhjustada tõsiseid hingamisprobleeme, nagu hingeldus (kas puhkeolekus või ükskõik millist tegevust sooritades) ja köha. Need võivad olla kopsupõletiku nähud, mis võib olla tõsine ja lõppeda isegi surmaga. Kopsuhaiguse tekkimisel võib arst selle ravimi manustamise lõpetada.
* **Maksaprobleemid:** Kadcyla võib põhjustada maksarakkude põletikku või kahjustust, mistõttu võib lakata normaalne maksatalitlus. Selle tagajärjel võib vereringesse vabaneda tavalisest suuremates kogustes teatud aineid (maksaensüüme), mille tulemusena suureneb nende tase vereanalüüsides. Enamikel juhtudel mingeid sümptomeid ei esine. Mõnedeks sümptomiteks võivad olla naha ja silmavalgete kollasus (ikterus). Arst teeb teile vereanalüüsid maksatalitluse kontrollimiseks enne ravi ja regulaarselt ravi ajal.
* Üks teine tekkida võiv harvaesinev maksahaigus on nodulaarne regeneratiivne hüperplaasia (NRH). See põhjustab muutusi maksa struktuuris ja võib muuta maksatalitlust. Aja jooksul võivad ilmneda sümptomid, nagu puhituse või täistunne kõhus vedeliku kogunemise tõttu, või verejooks söögitoru või pärasoole kahjustatud veresoontest.
* **Südameprobleemid:** Kadcyla võib nõrgestada südamelihast. Kui südamelihas on nõrk, võivad patsientidel tekkida sellised sümptomid nagu hingeldus puhkeolekus või magades, valu rinnus, jalgade või käte turse ning kiire või ebakorrapärase südametegevuse tunne. Arst kontrollib teie südant enne ravi ja regulaarselt ravi ajal. Öelge oma arstile, kui teil on mõni eelnimetatud sümptom.
* **Infusiooniga seotud reaktsioonid või allergilised reaktsioonid:** Kadcyla võib põhjustada õhetust, värisemishoogusid, palavikku, hingamisraskust, vererõhu langust, kiiret südametegevust, järsku tekkivat näo või keele turset või neelamisraskust infusiooni ajal või pärast infusiooni esimesel ravipäeval. Arst või meditsiiniõde jälgib teid nende kõrvaltoimete tekke suhtes. Kui teil tekib reaktsioon, infusioon lõpetatakse ja te võite saada ravi tekkinud kõrvaltoimete vastu. Infusiooni võidakse jätkata peale sümptomite paranemist.
* **Verejooksud:** Kadcyla toimel võib väheneda vereliistakute arv. Vereliistakud aitavad verel hüübida, seega võib tekkida ootamatu veritsus või verejooks (nt ninaverejooks, igemete veritsus). Arst kontrollib teie verd regulaarselt vereliistakute arvu languse suhtes. Öelge otsekohe oma arstile, kui märkate ootamatut veritsust või verejooksu.
* **Närvisüsteemi probleemid:** Kadcyla võib põhjustada närvikahjustust. Teil võib tekkida surisemine, valu, tuimus, sügelus, putukate ronimise või sipelgate jooksmise tunne kätes ja jalgades. Arst jälgib teid närvisüsteemi häirete nähtude ja sümptomite suhtes.
* **Süstekoha reaktsioon:** Infusiooni ajal infusioonikohas tekkiv põletustunne, valu või hellus võib tähendada, et Kadcyla’t on lekkinud veresoonest väljapoole. Teatage sellest otsekohe oma arstile või meditsiiniõele. Kui Kadcyla’t on lekkinud veresoonest väljapoole, võib mõne päeva või nädala jooksul pärast infusiooni tekkida suurem valu, naha värvuse muutus, villid ja naha irdumine (naha nekroos ehk kärbus).

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

**Lapsed ja noorukid**

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

**Muud ravimid ja Kadcyla**

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

Eriti peab arsti või apteekrit teavitama järgmiste ravimite kasutamisest:

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

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

**Rasedus**

Kadcyla’t ei ole soovitav kasutada raseduse ajal, sest see ravim võib kahjustada veel sündimata last.

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

**Imetamine**

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

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

**Oluline teave mõningate Kadcyla koostisainete suhtes**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kadcyla 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Ravim sisaldab 1,1 mg polüsorbaat 20 ühes viaalis, mis vastab 0,22 mg/ml‑le.

Kadcyla 160 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Ravim sisaldab 1,7 mg polüsorbaat 20 ühes viaalis, mis vastab 0,21 mg/ml‑le.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

**3. Kuidas Kadcyla’t manustatakse**

Kadcyla’t manustab teile arst või meditsiiniõde haiglas või kliinikus.

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

**Kui palju ravimit manustatakse**

* Teile manustatakse 3,6 mg Kadcyla’t iga kehakaalu kilogrammi kohta. Arst arvutab teie jaoks õige annuse.
* Esimene infusioon kestab 90 minutit. Arst või meditsiiniõde jälgib teid infusiooni ajal ja vähemalt 90 minutit pärast esimese annuse manustamist kõrvaltoimete tekke suhtes.
* Kui esimene infusioon on hästi talutav, võib järgmisel visiidil manustatav infusioon kesta 30 minutit. Arst või meditsiiniõde jälgib teid infusiooni ajal ja vähemalt 30 minutit pärast annuse manustamist kõrvaltoimete tekke suhtes.
* Teile manustatavate infusioonide arv kokku sõltub sellest, kuidas te ravile reageerite ja millisel näidustusel ravi kasutatakse.
* Kui teil tekivad kõrvaltoimed, võib arst otsustada, et jätkab ravi, kuid väiksema annusega, lükkab järgmise annuse manustamise edasi või lõpetab ravi.

**Kui ravi Kadcyla’ga jääb vahele**

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

**Kui te lõpetate Kadcyla’ga ravi**

Ärge lõpetage ravi selle ravimiga ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata.

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

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

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

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

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

**Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10‑st):**

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

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

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

**Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000‑st):**

* Naha ja silmavalgete kollasus (ikterus) – need võivad olla raske maksakahjustuse nähud.

**Esinemissagedus teadmata:**

* Kui Kadcyla infusioonilahust on lekkinud infusioonikoha ümbrusesse, võib infusioonikohas tekkida valu, naha värvuse muutus, villid ja naha irdumine (naha nekroos ehk kärbus). Võtke otsekohe ühendust oma arsti või meditsiiniõega.

Teavitage otsekohe oma arsti või meditsiiniõde, kui te märkate mõnda ülal loetletud tõsistest kõrvaltoimetest.

**Muud kõrvaltoimed on järgmised**

**Väga sage:** võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10‑st

* vere punaliblede arvu langus (mida näitab vereanalüüs)
* oksendamine
* kõhulahtisus
* suukuivus
* kuseteede põletikud
* kõhukinnisus
* kõhuvalu
* köha
* hingeldus
* suupõletik
* unehäired
* lihas‑ või liigesvalu
* palavik
* peavalu
* väsimustunne
* nõrkus

**Sage:** võivad tekkida kuni ühel inimesel 10‑st

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

**Aeg-ajalt:** võivad tekkida kuni ühel inimesel 100‑st

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

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

**Kõrvaltoimetest teatamine**

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

Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Kadcyla’t säilitada**

Kadcyla’t säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus.

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

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Kadcyla sisaldab**

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

**Kuidas Kadcyla välja näeb ja pakendi sisu**

* Kadcyla on klaasviaalidesse pakendatud valge või valkjas lüofiliseeritud pulber infusioonilahuse kontsentraadi valmistamiseks.
* Kadcyla pakendis on 1 viaal.

**Müügiloa hoidja**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksamaa

**Tootja**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksamaa

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

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

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: [https://www.ema.europa.e](https://www.ema.europa.eu)[u](https://www.ema.europa.eu).

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

Ravimpreparaadi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali märgistust veendumaks, et ravim, mida valmistatakse on Kadcyla (trastuzumabemtansiin), mitte mõni teine trastuzumabi sisaldav preparaat (nt trastuzumab või trastuzumabderukstekaan).

Kadcyla’t peab lahustama ja lahjendama tervishoiutöötaja ning manustama veeniinfusiooni teel. Ravimit ei tohi manustada intravenoosse boolusena.

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

Järgida tuleb vajalikke aseptikanõudeid ning kemoterapeutikumide valmistamise protseduure.

Kadcyla infusioonilahuse kontsentraat tuleb lahjendada polüvinüülkloriidist (PVC) või lateksivabast PVC‑vabast polüolefiinist infusioonikottides.

Kui infusioonilahuse kontsentraat lahjendatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega, peab infusiooni ajal kasutama 0,20‑ või 0,22‑mikronilist süsteemisisest polüeetersulfoon (PES)filtrit.

*Pulbri lahustamise juhised*

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

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

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

*Lahjendamise juhised*

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

**Kogus** (ml) = *Manustatav koguannus* = (**kehakaal** (kg) x **annus** (mg/kg))

 **20** (mg/ml, kontsentraadi kontsentratsioon)

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